سُـــــــمِّـية

المبيدات والمعادن

دكتور

علاء الدين بيومى عبد الخالق

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات المساعد

قسم وقاية النبات – كلية الزراعة

جامعة عين شمس

بسم الله الرحمن الرحيم

إن الحَمد والشُكر لله،

نستعينه ونستغفره، ونعوذ بالله من شرور أنفسنا، ومن سيئات أعمالنا، وأشهد أن لا إله إلا الله وأن محمداً عبده ورسوله.

الإهداء

تحية وتقدير وعرفان بالجميل إلى:

أمي وأبي

زوجتي

ابنتي و ابني

إلى زملائي وأساتذتي بكلية الزراعة جامعة عين شمس والجامعات والمعاهد البحثية الأخرى.

سُمِّية المبيدات والمعادن

الكتـــــاب : سُمِّية المبيدات والمعادن

المؤلـــــف : د. علاء الدين بيومى عبد الخالق

رقـم الطبعـة : الأولى

تـاريخ الإصـدار : ١٤٢٦هـ - ٢٠٠٥م

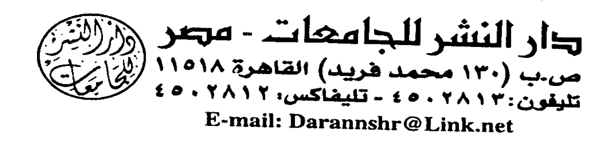
حقـوق الطبـع : محفوظة للناشر

الناشـــــر : دار النشر للجامعات

رقـم الإيـداع : ٢٠٠٥/١٩٤٧

الترقـيم الـدولي : I.SB.N: 977-316 - 146-3

الكـــود : ٢/١٥٢



دار النشر للجامعات - مصر
ص.ب (١٣٠ محمد فريد) القاهرة ١١٥١٨
تليفون: ٤٥٠٢٨١٣ - تليفاكس: ٤٥٠٢٨١٢
E-mail: Darannshr@Link.net

مقدمة

نظراً إلى الصراع الدائر بين الكائنات الحية بمختلف أنواعها من أجل البقاء، فإن ذلك الصراع قد تمثل فيما بين الإنسان وغيره من المخلوقات التى تنافسه فى غذائه والتى عُرفت بعد ذلك بالآفات. تلك الآفات بأنواعها سواءً كانت حشرية أو فطرية، حشائشية أو قوارض ... إلى غير ذلك من آفات، فقد تسببت فى إحداث التلف والفقد العالى فى كل من كمية وقيمة الحاصلات الزراعية والمنتجات الغذائية بل وقد امتد الأمر ليصل إلى صحة الإنسان وحيواناته النافعة بسبب ما أحدثته بعض الآفات خاصة الحشرية والأكاروسية من نقل العديد من مسببات الأمراض وما كان لذلك من آثار فى انتشار الأمراض الخطيرة مثل الملاريا والفلاريا والطاعون وغيرها. لذلك، فقد كان من الأمور الحتمية هو نشوء مواجهة لتلك الآفات بأنواعها وكان ذلك من خلال استغلال الإنسان للعديد من العلوم مثل الكيمياء لإنتاج العديد من المركبات عُرفت بعد ذلك باسم مبيدات الآفات (التى بطبيعتها مواداً سامة) التى قد ساعدته فى تحقيق رغباته المتمثلة فى القضاء على كل ما ينافسه فى مقدرات حياته الزراعية والغذائية بل والصحية.

إضافة إلى ما سبق، فإنه منذ أن بدأ الإنسان فى استخدام العديد من العناصر والمعادن فى المجالات الصناعية المختلفة بشكل مفرط وغير واعٍ، فقد أدى ذلك إلى حدوث العديد من الآثار السلبية على الصحة والبيئة. ونظراً إلى أن هناك تداخلاً بين المجالين الزراعى والصناعى معاً، فقد أصبح الأمر أكثر تعقيداً، نتيجة اتساع دائرة الاستخدام والتعرض لكل من المبيدات والمعادن ومن ثم حدث ما لم يكن متوقع من آثار جانبية لم تكن واردة فى الحسبان.

تلك الآثار، يمكن تلخيصها فى ما حدث من إخلال بالتوازن الطبيعى بين الكائنات والناشئ عن تدخل المواد الكيميائية بتراكيبها المختلفة وكذلك العديد من حوادث التسمم المريرة (سواءً كانت بمحض الصدفة أو الإفراط وعدم الدراية الكافية أو من خلال العَمد) التى ظهرت وما زالت تحدث. وفى النهاية فإن نفس الإنسان هو الذى يعانى منها الآن وسيجابه العديد من المشاكل سواءً كانت فى مجال الصحة أو البيئة، حيث إنه على مستوى

صحة الإنسان أو سلامة ونظافة البيئة، فإن هناك العديد من الأمثلة المأساوية الدالة على مدى تأثر وتسمم الإنسان والأنظمة البيئية بمكوناتها التى يعيش فيها وبها وذلك بالمنتجات الكيميائية سواءً كانت مبيدات للآفات أو حتى المعادن أو الأسمدة أو المنظفات ....إلى غير ذلك من مواد ومركبات يستخدمها الإنسان فى العديد من المجالات الزراعية والصناعية بصورة شبه يومية والتى تسللت أو دخلت إلى جسده وبيئته عن طريق العديد من المسارات كالماء والهواء والسلاسل الغذائية وما تحتويها من أغذية ملوثة بمتبقيات للمبيدات أو مخلفات المعادن.

لذلك فإنه نظراً لأهمية التعرف على الأضرار الناجمة من الإفراط فى استخدام المبيدات فى المجال الزراعى و الصحى أو المعادن فى المجال الصناعى، فقد نشأت فكرة إعداد ذلك الكتاب ليكون دليلاً ومعيناً للإخوة العرب فى مصر وباقى بلدان الوطن العربى لفهم ما تحدثه تلك المواد من تأثيرات سامة على الإنسان وغيره من الكائنات والأنظمة البيئية المختلفة بشكل مبسط وبالاستعانة بالمراجع العربية وكذلك الأجنبية المشار إليها فى نهاية الكتاب. أيضاً، فقد تم إضافة أربعة أجزاء من الملحقات لتكون مصدراً لفهم العديد من المختصرات والمصطلحات وكذلك بأهم قيم دلائل التعرض لبعض المبيدات بالإضافة إلى قدرتها على إحداث السرطان للإنسان راجياً من المولى عز وجل أن يكون ذلك العمل مفيداً ونافعاً لكل من يهتم بذلك المجال.

وبالله التوفيق،

المؤلف

المحتويات

الفصل الأول

علم السمية : النشأة، التطور، المفهوم والتعريف

الفصل الأول

علم السمية : النشأة، التطور، المفهوم والتعريف

علم السمية : النشأة، التطور، المفهوم والتعريف

أولاً: نشأة وتطور علم السمية:

١ - الحقبة الأولى:

من الممكن القول بأن كل مرحلة زمنية من التاريخ البشرى قد تميزت بموادها السامة الخاصة بها، حيث لعبت السموم منذ أن تم اكتشافها بدور مميز سواء من الناحية الإيجابية أو السلبية. من الناحية الإيجابية، فقد كان استخدام السموم قديماً مقتصراً على الصيد ومكافحة الآفات والحيوانات الضارة كما كانت تستخدم أيضاً فى صورة عقاقير طبية. أما من الناحية السلبية، فقد تم استغلال العديد من المواد السامة فى تنفيذ العديد من الجرائم أو حتى كوسيلة للانتحار ومن هنا وبصورة تدريجية بدأ يظهر علم السمية. وعموماً، فإنه يمكن القول بأن الإنسان الأول قد تمكن من إدراك خصائص وإمكانيات السموم التى قد تكون مواداً معدنية أو ذات مصدر طبيعى سواء كانت مستخلصة من الحيوانات أو النباتات حيث اكتسب الإنسان خبرات تمكنه من التمييز الجيد ومعرفة أى من هذه المواد هي التى ينتج عنها ضرر يؤذيه وأى من هذه المواد التى لا ينتج عنها ضرر. وكما ذكر العالم (Repetto, 1997) فى أحد كتبه عن نشأة علم السمية، بأن من المؤكد بشكل شبه قاطع أن من أوائل المواد السامة التى استغلها الإنسان هى المواد ذات الأصل النباتى ومما يؤكد ذلك هو العثور على ثمار من نبات الخشخاش (papaver) فى مخلفات العصر البرونزى [وهى من فترات الحضارة الإنسانية التى بدأت فى مصر وأوروبا وآسيا منذ ما يزيد عن ٣٥٠٠ سنة (ق.م). وقد أشارت أبحاث علماء الآثار إلى أنه يرجع استخدام واستغلال السموم إلى العصر الحجرى حيث كان يقوم الإنسان الأول بنقع حواف الأسهم فى العديد من المواد السامة حتى تساعده فى عمليات الصيد. ونجد أن هذه الطريقة ما زالت تتبع فى عصرنا الحديث حيث يستخدمها بعض القناصين الذين يعيشون فى الأدغال وجنوب إفريقيا. ومن أشهر المواد السامة المستخدمة فى هذا المجال تلك المستخلصة من بعض النباتات مثل نبات (*Amaryllis distichia*) وأصناف مختلفة من نبات *Acocanthera*)) و(*Euphorbium*) وبذور نباتات (*Strophantus hispidus* و *Strophantus kombe*) كما أن هناك بعض القبائل التى كانت

تستخدم سموم الثعابين والعناكب السوداء .

وفى القرن السابع عشر، اكتشف أحد العلماء المهتمين بدراسة علم الآثار المصرية وجود برديات تشير إلى ما يتعلق بالسموم والأدوية. تلك السموم اتضح بعد ذلك أنها كانت عبارة عن الرصاص، الأنتيمونيا والنحاس كما كان من أشهر النباتات السامة نبات الخشخاش (papaver) وفى البرديات التى وجدت بمنطقة سقارة فى مصر فقد وجد فيها وصف لخصائص اللوز المُر كما وجدت كتابات كثيرة تشير إلى السموم وبعض التوصيات والنصائح لعلاج حالات التسمم حيث كان العلاج يعتمد فى تركيبه على عسل النحل والزبد، وهذا فى مجمله يدل على معرفة الإنسان بالسموم منذ قديم الأزل.

ومن الجدير بالذكر أن القدماء المصريين قاموا باستخدام نبات بصل العنصل لمكافحة القوارض كما قام اليابانيون القدامى باستخدام مستخلصات نبات البيريثرم لمكافحة الحشرات. من جهة أخرى، فقد وجد فى الآثار والكتابات الخاصة بالحضارة اليونانية (حوالي ٣٧١ سنة ق.م) ما يدل على معرفة الإنسان بالسموم واستخدامها للتخلص من أعدائه وخصومه. وكان من أشهر العلماء العرب الذين قاموا بكتابة كتب عن السموم والمواد الترياقية، العالم العربى (ابن سينا) وقد قام العرب الأوائل بتطبيق علم الكيمياء وتحضير المستخلصات الأساسية من تقطير وتحضير الصور البلورية (سنة ٩٨٠-١٢٠٤ م). وفى القرون الوسطى قد تم التركيز فى الكتابات على جرائم التسمم وكان يتم التعرف على حالات التسمم من خلال ملاحظات تلون الجثة وكذلك تعفنها وملاحظة فساد غير طبيعى وعدم قابلية القلب للاحتراق، إلا أن هذه الأعراض قد تتداخل فى معظم الأحيان مع أعراض مَرَضية ناتجة عن تلوث أو أمراض مُعدية ومن هنا ظهرت ضرورة إنشاء علم السمية والطب الشرعى وتلا ذلك ظهور سلسلة من الجرائم التى حدثت فى أوروبا وخاصة إيطاليا وفرنسا وهولندا وإنجلترا حيث كانت الجرائم تعتمد على تقديم غذاء ملوث (مسمم) للضحية وللأسف كانت الطريقة الوحيدة لاكتشاف الجريمة هو القبض على المتهم لحظة تلويثه للغذاء وكانت الطريقة المتبعة لمعرفة ما إذا كان الطعام مسمماً أم لا هى تقديم جزء منه للحيوان. وعلى أية حال، فقد كانت المركبات الزرنيخية من أشهر المركبات

المستخدمة لتنفيذ الجرائم ولذلك فقد قام الصينيون القدامى بتقديم جرعات غير مميتة من الزرنيخ لأولياء العهد قبل أن يصبحوا ملوكاً وذلك لتكوين المناعة لديهم ضد المركبات السامة. إضافة إلى ما سبق، فقد ظهرت جرائم قتل بالتسمم عن طريق الروائح العطرية و الغذاء الملوث أو إضافة السُم إلى مشروب كحولى أو ارتداء تاج سبق دهانه بمواد سامة. وحديثاً فمن خلال جرائم القتل فهناك من الوسائل الكثيرة التى لجأ إليها المجرمون لتغطية جرائمهم إلا أنه يتم اكتشافهم بشكل سريع و فعال .

٢- أوائل الدراسات الخاصة بالسمية :

بداية من القرن الخامس عشر بدأ العثور على المخطوطات التى تثبت اهتمام الإنسان بالنواحي العلمية. فى هذه الفترة وبالتحديد عام ١٤٧٢، ظهر كتاب للمؤلف فيرناندو بانزيتى (Fernando Panzzeti) وفيه ذكر أن العالم الكيميائي أرنالدو دى فيلانويفا (Arnaldo de Villanueva) قام بملاحظة أن هناك علاقة بين التسمم و طرق تناول المواد المسببة له وكذلك وقت التعرض. فى عام ١٥٩٢ ظهر كتاب آخر عن أنواع السموم بعد ذلك قام العالم جيرونيمو ميركوريال Jeronimo Mercurial بإصدار كتابه الشهير (السموم وحالات التسمم). أما بالنسبة للأعمال المهمة من الناحية التاريخية هو ما قام به العالم الألمانى (Philippus Theophrastus Aureolus von Hohenheim) (١٤٩١-١٥٤١) من دراسات حول الإيثير وقد تضمنت أعماله دراسات متعلقة بمفهوم الجرعة و قد توصل إلى استنتاجات كان من أهمها إمكانية تناول سموم معينة بجرعات محددة لتعمل كأدوية ولذلك فقد حصل على لقبه المعروف (Paracelsus) كلقب شرفى منحه إياه الطبيب الرومانى (Celso) وهو اسم معناه (قريب من السماء) وقد طاف ذلك العالم كل أوروبا قبل أن يستقر بالبرازيل.

وكان العالم (Paracelsus) أول من استخدم مفهوم الجرعة بمعناها الكمى حيث قام باستخدام كميات من الأدوية التى قام باستخلاصها من الكافور و النعناع وغيرها من النباتات. كما قام باستخلاص العديد من المواد التى عرف بأنها سامة فيما بعد مثل مشتقات الزرنيخ و الزئبق و الرصاص و الأنتيمونيا على الرغم من أنه كان يستخدمه كعلاج لبعض

الأمراض مثل الزهرى و الذى هو شخصياً كان مصاباً به. ومن الجمل الشائعة عن ذلك العالم و التى كانت فى صورة حوار مكون من سؤال و جواب هو [هل يوجد شىء غير سام؟، فإن كل الأشياء سموم و لا يوجد شىء غير سام . فقط الجرعة هي التى تحدد أن شيئاً ما قد يكون ساماً أم لا].

بعد ذلك قام العالم الإنجليزى (Peter M. Latham) (١٧٨٩-١٨٧٥) بكتابة ما مضمونه أن الأدوية و السموم أحياناً تكون من نفس المواد التى يتم إعطاؤها و لكن بهدف مختلف. ثم ناقش العالم (Zachias) فى كتابه الطب الشرعى، حول قيمة و كمية السموم التى يمكن تواجدها فى الجثث ،حيث تتواجد عن طريق نفاذيتها وامتصاصها بالسوائل المخاطية وقد قام بالتأكيد على أن هناك أساساً عاماً هو إذا لم يتم امتصاص السم بالجسم فإنه لا يحدث أى تأثير .وفى القرن الثامن عشر قد لوحظ ازدياد عدد المهتمين بدراسات السموم. وقد ترتب على ذلك الاهتمام ظهور أول كتاب بعنوان طب الأمراض والسمية لمؤلفه العالم (Stenezel). من بعد ذلك و بالتحديد فى القرن التاسع عشر بدأت ظهور سلسلة من الكتب والتى أضاف كل منها معلومة مهمة لعلم السمية. وكان من أهم المؤسسين لذلك العلم (علم السمية) فى العصر الحديث هو العالم (Mathieu Joseph Bonavent Orfila) (١٧٨٧-١٨٥٣) والذى قام بتأليف عدة كتب كان أشهرها (علم السمية العام). فى ذلك الكتاب، ذكر فيه علاقة التسمم بعلم الفسيولوجى وعلم الأمراض و الطب الشرعي. و فى خلال تلك الفترة الزمنية نجد أن أول ما تم نشره عن السمية البيئية و علاقتها بالطب هو ما قام به العالم الإيطالى Ramazzini)) عام (١٧٠٠). وقد كان ذلك العالم أستاذ بالطب فى جامعات مودينا وبادوا وقد كان عنوان أحد مؤلفاته هو (أمراض العاملين) والذى أشار من خلاله إلى العديد من المهن مثل العاملين بالمناجم والكيميائيين والصيادلة وعمال الدهانات والعاملين بمصانع التبغ والخبازين والمزارعين إلى غيرهم وذلك من حيث ما يلاحظ عليهم من روائح حادة و الظروف التى يتعرضون لها أثناء العمل وعلاقة ذلك بالأمراض التى قد يصابوا بها.

أما من حيث التلوث البيئى، فقد كانت من أوائل المؤلفات ما قام بكتابته المؤلف

[Ximenez de Lorite (1790)] والذى أشار من خلاله إلى أن من أحد الأضرار التى تؤثر على الصحة العامة هو وجود المصانع بداخل القرى. توالت بعدها زيادة عدد المؤلفات و خاصة فيما يتعلق بعلم السمية والكيمياء إلي أن قام العالم (1874 Rabuteau) بالمشاركة مع غيره من العلماء بعمل المؤلف الكيميائى المعروف باسم الكيمياء الشرعية حيث تم نشر طرق التحليل الكيميائى للسموم كما تم الإشارة إلى الطرق التحليلية لبقع الدم و القَذَفات المنوية إلى غير ذلك من الطرق التى من خلالها يتم الكشف عن السموم و التعرف عليها وصفياً.

٣- نشأة علم السمية القضائية:

نظراً لتكرار حالات التسمم فى أغراض الجريمة بالقرن التاسع عشر فى أماكن متفرقة بالعالم خاصة فرنسا فقد تقرر اختيار صفوة من الأطباء و الكيميائيين البارعين لأجل إنشاء قانون خاص بالتوصيات التى يجب فعلها تجاه حالات التسمم. وقد تم اللجوء إلى ذلك على أساس أن القانون يُمكّن الحكومة من اتخاذ القرار المناسب مع حالة التسمم التى يتم اكتشافها إلا أنة فى معظم الحالات لم يجدِ التدخل الحكومى القضائي بنتائج مبهرة وذلك نظراً لعدم وجود التطور والتقدم الكافي فى علم الكيمياء حيث كانت الكيمياء فى بدايتها مما أدى إلى استدعاء المهرة لدراسة وتطوير طرق التحليل وهى النقطة التى بدأ معها علم السمية التحليلى. ومن أشهر جرائم التسمم التى شهدتها فرنسا هو ما قامت إحدى السيدات التى قد اتفقت مع عشيقها لقتل زوجها بالسُم. وقد انتهى الأمر بموت العشيق فى معمله أثناء تحضير أحد المركبات السامة الغازية بسبب كسر القناع الواقى الذى كان يحميه أثناء تحضيره لهذه المركبات السامة. .وهكذا فإنه بتتابع العمليات القضائية فقد تبين أن لبعض الشخصيات الطائشة مساهمة بطريقة غير مباشرة على تطوير علم السمية وإجبار العلماء على تكثيف دراستهم ومواجهة بعضهم البعض.

وفى عام ١٧٧٠ فقد قام العالم (Scheele) باكتشاف طريقة تمكنه من الكشف عن وجود الزرنيخ فى أحشاء الضحية وكذلك فى المواد الغذائية وأيضاً فى إزالته بهدف تقليل سميته عن طريق تفاعل الاختزال باستخدام الهيدروجين. بعدها قام العالم (Marsh) عام

١٨٣٠ بتطوير الطريقة والتى تم استخدامها كدليل يتم الاستعانة به فى محاكم القضاء لأول مرة عام ١٨٤٢ للحكم على السيدة (Lafargue) والذى حضر فيها العالم (Matheo Orfila) بجانب الادعاء بينما حضر العالم (Raspail) بجانب الدفاع. وقد كان الحكم بالإدانة، الأمر الذى جعل من العالم (Orfila) الشهرة الواسعة علاوة على كتاباته ومؤلفاته التى تم الاعتراف بها على أنها أول عمل متكامل يحصل على الاهتمام الدولى. ومن أهم إنجازات ذلك العالم هو تطويره لعديد من التجارب التى تمكن من التعرف على السموم وتقسيمها إلى ستة مجاميع. علاوة على ذلك، فقد تضمنت أعماله الخصائص الفيزيائية والكيميائية والفسيولوجية وأعراض التسمم متناولاً طرق العلاج. أيضاً فقد بدأ ذلك العالم فى استخدام الحيوانات فى تجاربه عن طريق معاملتها بكميات معروفة من المواد السامة وملاحظة أعراض التسمم الحادثة لها. وبعد الموت كان يقوم بفحص الأعضاء وتحليل الأنسجة. وكان من أهم ما توصل إليه فى ذلك الحين هو اكتشافه أن السموم لها القدرة على أن تتراكم فى العديد من الأنسجة المختلفة .

وقد شغل هذا العالم عدة مناصب من التدريس بالجامعات والتي كان منها جامعة باريس حيث كان يعمل أستاذاً بالطب الشرعى وهكذا أصبحت مؤلفاته عن السموم والكيمياء والطب الشرعى هى الأساس الذى بنيت عليه عمليات تطوير للعديد من العلوم فى العديد من دول العالم آنذاك. بعد تلك المرحلة فقد تغير اتجاه استخدام السموم التقليدية إلى سموم أخرى يصعب الكشف عنها وذلك باستخدام سموم من مصدر نباتى وتكون ذات طبيعة قلويدية. وكان السبب فى ذلك الاختيار هو قلة المعلومات المتاحة عن هذه المركبات وبالتالي صعوبة الكشف عن الجريمة. ومن أهم تلك المركبات كان الإستريكنين (Strychnin). وهكذا فقد تنبهت الأحداث العالمية منذ القدم إلى أهمية إنشاء معامل مركزية للطب الشرعى وكذلك للسمية القضائية والسمية التحليلية بهدف الاهتمام بالنواحى القضائية.

٤ – التطورات الحادثة فى معرفة المختصين بعلم السمية:

بغض النظر عن التطورات الحادثة التى أدت الى نشوء علم السمية القضائية فقد لوحظ

أن أثناء تلك المرحلة قد بدأ تأسيس علم السمية والفارماكولوجى. فقد جاء العالم (Tardieu) ليؤكد رفضه لوجود تخصص السمية كعلم مستقل مستعيناً فى حجته أن السموم فى مجملها لا تشكل صفة التسلسل الطبيعى وذلك من حيث صفات المواد السامة التى عرفت آنذاك. بعدذلك، فقد أشار العالم (Claude Bernard) إلى أن أى مادة تدخل جسم الكائن الحى وتعمل على تغيير صفاته الكيميائية خاصة للدم فإن تلك المادة يمكن اعتبارها دواء أو سُماً ومع ذلك فإن هذا العالم قام بالتأكيد على صحة نظرية العالم (Paracelsus) وذلك فيما يتعلق بأن السمية هى فى الواقع مسألة جرعة .

بناءً على ذلك، فإن كلاً من المختصين بعلم الفارماكولوجى والفسيولوجى قد قاموا بتركيز دراستهم على نظرية العالم (Paracelsus) حيث قاموا باستنتاج أنه يجب أولاً معرفة كيفية نفاذية السموم فى الكائن الحى وما هى الطرق التى تسلكها تلك السموم. أيضاً تم اكتشاف أنه يجب معرفة عمليات الانتشار للسموم فى البيئة الداخلية للجسم وذلك بتكملة ما أشار إلية العالم الكبير (Orfila) من مرور السموم بالجهاز الهضمى إلى الأعضاء المختلفة بطبيعة اختيارية معينة ترجع إلى خاصية كل مادة سامة. وبالفعل كان من التقدم الملموس نتيجة هذه الدراسات هو ما توصلوا إليه من معرفة أن السموم يتم توزيعها بأعضاء الجسم من خلال البروتينات الناقلة. بناءً عليه، فقد توصل العالم (Anton Nicoli) عام (١٧٩٨) من أن مادة المسك يتم امتصاصها باللسان وكذلك العالم (Chrestien) عام (١٨١٠) الذى وصى بمعاملة اللسان و اللثة بأملاح الذهب وذلك لعلاج مرض الزهرى. أيضاً العالم (Karmel) عام (١٨٧٣) الذى لاحظ أن الكحول يتم امتصاصه من خلال منطقة تحت اللسان.

وفى عام (١٨٤٤) قد تمكن العالم (Wood) من معاملة العديد من حيوانات التجارب من خلال الحقن. وهكذا قد تمكن العديد من العلماء بعد ذلك وبالتحديد فى عام (١٨٧٢) من التوصل إلى وضع مسار النقل لبعض المركبات بداخل جسم العديد من الكائنات وما يحدث لتلك المركبات من عمليات تنشيط أو هدم. ومن خلال ذلك التقدم، فقد تم التوصل إلى معرفة العلاقة بين الجرعة من المركب المختبر والتأثير الذى يُحدثه ذلك المركب، الأمر

الذى من خلاله نشأت عدة مفاهيم مثل الجرعات السامة والجرعات المميتة والجرعات المميتة النصفية (بواسطة العالم Trevan) وأيضاً تم التوصل إلى مفهوم أقل جرعة مميتة بواسطة العالم (Lucchelli) وبعدها ظهر العديد من الأعمال المهمة لكل من العلماء (Schackell, Carpenter, Powers) وغيرهم من الذين توصلوا إلى العديد من المعادلات الرياضية والتعبيرات البيانية التى تفيد فى دراسة سلوك المركبات السامة والعقاقير التى يتم دراستها من خلال علم السمية.

بعد ذلك، بدأ العديد من العلماء ينادون بمفهوم السمية الاختيارية وذلك من حيث عوامل المقارنة الكيميائية والبيولوجية الجزيئية ومظاهر الديناميكية الصيدلانية والنفاذية الخلوية ومظاهر التأين والألكلة إلى غير ذلك من عوامل قد ساهمت بالكثير فى التوصل إلى تفسير تفاعلات العقاقير مع مستقبلاتها البيولوجية.

وفى حقيقة الأمر، فإن كل ذلك المجهود كان هدفه الأساسى هو تعميق معرفة التأثير السام وبالتالى التفكير فى أنسب وسيلة لعلاج حالات التسمم، مما أدى إلى نشوء فرع جديد من علم السمية ألا وهو السمية الإكلينيكية أو السريرية، وهو الفرع من العلم الذى من خلاله قام العالمان (Boyland and Goulding, 1968) بإعداد وتأليف كتاب متخصص عن الاتجاهات الحديثة لعلم السمية والذى من خلاله قد ناشدوا بالدور الذى يقوم به الطب الشرعى من توجيه ولفت الأنظار على المستوى البحثى والحكومى والصناعى إلى أهمية المشاكل التى تتعلق بعلاج حالات التسمم والآثار الجانبية للأدوية. بناءً عليه، فقد تم تشكيل العديد من المنظمات الدولية التى تضم أكبر الخبراء وأكثرهم تخصصاً بعلوم السمية من أجل تقييم سمية الأدوية وفعلها على الأجنة من حيث قدرتها على إحداث تشوهات لها وكذلك ما قد يتخلف عن تلك الأدوية من نواتج أيضية وأيضاً التفاعلات بين تلك الأدوية.

وعلى الرغم من ذلك، فقد أشار العديد من العلماء فى فرنسا إلى أن الأطباء قد استطاعوا تشخيص رُبع حالات التسمم فقط من بين إجمالى الحالات التى كانت معروضة أمامهم، الأمر الذى أدى إلى ضرورة اتخاذ وزارة التعليم الفرنسى قراراً يقضى بضرورة إدماج مقررات متعلقة بعلم السمية مع ما يتم تدريسه بكليات الطب.

٥- السمية الإكلينيكية ومراكز مضادات التسمم:

حالياً، وعلى المستوى الدولى قد أمكن حساب ما يقرب من نسبة ١ ٪ من الأشخاص المحجوزين بالمستشفيات يرجع سبب الحجز إلى أمراض سببها الحقيقى هو حالات تسمم. أيضاً، فإن ٨ ٪ من جميع حالات تشريح الجثث بالعالم ترجع إلى الموت الناتج عن التسمم. لذلك، فإن علم السمية ليس فقط هو ذلك العلم الممتد من الطب الشرعى، كما أنه ليس بالعلم الممتد من الكيمياء التحليلية، وإنما تزداد وتمتد أهمية ذلك العلم بزيادة دائرة الإنتاج الصناعى وما يتم إنتاجه من مركبات كيميائية بأشكالها العديدة والمتنوعة، الأمر الذى يجعل هناك حالة مستمرة من تعرض الإنسان بشكل مستمر لتلك المركبات، مما يجعل لعلم السمية أهمية كبيرة خاصة الفروع المتعلقة بالسمية الإكلينيكية.

بناءً على ذلك، فقد كانت هناك ضرورة حتمية لوجود وسائل وقائية وتشخيصية بل وعلاجية لحالات التسمم والتى يجب أن يتم اعتبارها مثل أى مرض يمكن ظهوره فى صورة حادة أو مزمنة، مما تكون نتيجته أن كل حالة تكون لها وسيلتها الخاصة للعلاج. ونظراً لصعوبة الوصول إلى هذه الغايات، فقد وصل الأمر إلى أن حالات التسمم شائعة الحدوث قد فرضت نفسها مما أدى إلى ضرورة إنشاء نظام وسيط بين الطب والسمية، بحيث يكون متخصصاً بتوفير المعلومات الخاصة بالتسمم ويكون ملزماً بتوفير وسائل الوقاية والعلاج. بناءً على ذلك، فقد تم التعبير عن ذلك الهدف بإنشاء مراكز متخصصة لمكافحة حالات التسمم (وهى المعروفة حالياً بمراكز مضادات التسمم) والتى بدأ تأسيسها عام ١٩٥٢ بالولايات المتحدة الأمريكية والذى بدأ تطبيقه بعدها فى جميع الدول إلا أن بالولايات المتحدة الأمريكية وحدها يتوفر عدد ٥٨٠ مركزاً.

٦- علم السمية البيئية والصناعية:

بناءً على التطور التاريخى الذى أثبت أهمية علم السمية، فإنه بالوقت الحالى، قد نشأت عدة أفرع من ذلك العلم مثل السمية الصناعية والتى ترجع نشأته إلى الأسباب التالية:

- التوسع الملحوظ فى الصناعة.
- حدوث العديد من الكوارث المتعلقة بالنواحى الصناعية والتى نشأ نتيجتها العديد من

الأمراض السرطانية.

- تزايد أفرع علم الكيمياء واستغلاله فى الصناعات المختلفة كالصناعات العضوية والبلاستيك والمواد الراتنجية والصناعات الغذائية والدوائية والزراعية وتلك المتعلقة بالجانب النووى.
- معرفة العاملين بحقوقهم وكذلك بمدى خطورة التسمم الذى قد يتعرضون له أثناء القيام بأعمالهم وهو ما يُعرف بحقوق الفرد من حيث توافر الظروف الصحية للقيام بعمله وهذا ما عُرف بعد ذلك بالتعرض المهنى (Occupational Exposure).

من هنا بدأت سلسلة من القواعد والقوانين التى فرضت نفسها ليتم توفيرها للعاملين بالعديد من المجالات الصناعية وكذلك البيئية والتى منها على سبيل المثال، ضرورة توفير الهواء النقى ووسائل الحماية مع وجود مرشحات مع توفر الأدوات التى من خلالها يتم التأكد من سلامة الظروف المحيطة. ومع ذلك، فإنه فى كتاب [العناصر الصحية للصناعة] والذى قام بإعداده العالمان (Oliveras and Soler, 1929)، تم اتباع سياسة الانتقاد الشديد بشكل دائم على بعض اللوائح التى تنص عليها بعض القوانين الوضعية الخاصة بحماية العاملين وذلك على أساس أنها غير كافية. ولذلك، فكانت سويسرا من أوائل الدول التى قامت بتشريع وضرورة التعويض المادى للعاملين المصابين بأمراض مهنية. بعدها قامت كل من انجلترا وفرنسا بنشر قوائم بأسماء الأمراض المهنية.

ومنذ عام (١٩١٧)، قامت روسيا (اتحاد الجمهوريات السوفيتية آنذاك) بإنشاء فرع من الطب يُسمى طب العمل والذى من أجله تم إنشاء مراكز متخصصة فى كل من مدينة شاركو وموسكو ولينينجراد إلى غيرها من المدن. وفى ألمانيا والنمسا والمجر وتشيكوسلوفاكيا، فقد تم تعديل القوانين التى تخص العاملين إلى ما يُسمى بتأمين المرضى. أما فى دول أمريكا اللاتينية، فقد تم اعتبار المريض المهنى، بأن له حقوق العامل المتأثر بحادثة أثناء قيامه بالعمل. وفى إسبانيا، وبالتحديد عام ١٩٤٧ فقد تم اتخاذ قرار بتقسيم الأمراض المهنية إلى عدة أقسام تبعاً لقواعد طبية وتشخيصية تكون متعلقة بطبيعة الضرر نفسه إن كان احتراقاً أم حالات تسمم بمركبات زرنيخية أو أروماتية أو مركبات هيدروكربونية مهلجنة إلى غير ذلك من حالات

تنشأ عنها حالات مرضية يجب التعامل معها من خلال التأمين الصحى على العاملين فى مجال الصناعة.

وبشكل مشابه، فقد تم الأخذ فى الاعتبار مسألة التلوث البيئى (بأنواعه) للمناطق الحضرية وتأثيره الضار على الأفراد الذين يقطنون المدن (المدنيين) والقائمين بالأعمال الزراعية والرى وما ينتج عن ذلك من تعرضهم للمخلفات الصناعية والمبيدات والأسمدة إلى غير ذلك من مصادر تلوث جعلت هناك ضرورة مُلحة لحماية هؤلاء الأفراد وكذلك لحماية المساحات الطبيعية وما تشملها من أنواع نباتية وحيوانية برية واعتبار تلك المساحات محميات طبيعية.

٧- السمية الغذائية والدوائية:

فيما يتعلق بعلوم الأغذية، فإنه يجب الإشارة إلى أن مشكلة تلوث الأغذية لها العديد من المسببات، فعلى سبيل المثال، التلوث بالمواد الكيميائية التى يتم إضافتها بمعرفة القائمين بالصناعات الغذائية سواءً فى صورة مكسبات الطعم والرائحة أو حتى المذاق أو حتى من خلال المواد الحافظة (هذا بافتراض إذا ما كانت تلك المواد من المركبات المسموح بتواجدها). إضافة إلى ما سبق، فهناك الملوثات الأخرى والتى تتمثل فى مخلفات مبيدات الآفات التى تم استخدامها على المحاصيل الزراعية بهدف حمايتها من الآفات الحشرية والحشائش والفطريات إلى غير ذلك والتى قد تتواجد فى السلع الغذائية حتى بعد تعرضها لعمليات التصنيع الغذائى. من جهة أخرى، لا يجب أن نغفل عن ذلك الجزء من القائمين بعمليات الغش التجارى أثناء عمليات التصنيع الغذائى من حيث استخدامهم لمركبات (مكسبات طعم ورائحة) قد تم منعها دولياً نظراً لما تسببه من آثار جانبية فى غاية الخطورة والضرر وذلك مثل إضافة الفورمالين إلى منتجات الألبان وصبغات الألوان (خاصة اللون الأحمر) لحلوى الأطفال وكذلك تلك المركبات التى تُضاف للمشروبات الغازية غير الخاضعة لعمليات التفتيش والرقابة الصحية.

أما على مستوى الحيوانات، فهناك من المخالفات الكبيرة والتى ينتج عنها أضرار بالغة على الإنسان الذى يتغذى على ماتنتجه الحيوانات التى تغذت على عليقة غذائية أو أعلاف

ملوثة والتى قد يمتد التأثير السلبى لهذه الملوثات إلى اللحوم أو الألبان أو البيض. فعلى سبيل المثال، مركب الكليمبيتيرول الذى يعمل على زيادة حجم العضلات وتقليل نسبة الدهن، فإن ذلك المركب أصبح ممنوعاً من التداول على المستوى الدولى طبقاً لما يُسببه من تأثيرات خطيرة على صحة الحيوان والإنسان الذى يتغذى على لحوم ذلك الحيوان وذلك من حيث ما يُسببه ذلك المركب من أمراض تضخم فى عضلة القلب والتراكم بالخلايا الكبدية والتأثير على وظائف الكبد وتداخلاته بالعديد من المسارات الأيضية الحيوية المتحكمة فى حيوية خلايا الجسم. أيضاً، الاستخدام المكثف وغير المدروس للهرمونات والمضادات الحيوية لحيوانات إنتاج البيض. وهذا فى مجمله، قد اتضح أنه يُساهم بشكل مباشر وغير مباشر فى تزايد حجم مشكلة التلوث البيئى التى تؤثر فى النهاية على مستوى صحة الأفراد.

أما بالنسبة لمشكلة تلوث الغذاء بالمبيدات الحشرية، فإن ذلك قد تم اعتباره من المشاكل الدولية، خاصة فيما يتعلق بمخلفات المبيدات الكلورينية العضوية والتى تتميز بصفة الثبات العالى بالبيئة وتداخلها بالسلسلة الغذائية وبالمكونات البيئية من نبات وماء وهواء وحيوان وتربة. يتبع ذلك، أن تلك المركبات نظراً لتراكمها بالأنسجة الدهنية للكائنات وانخفاض معدلات التخلص منها، فإن ذلك قد ساعد إلى حد كبير على انتشارها بالدرجة التى تم استنتاج أن نسبة ١٠٠ ٪ من المدنيين البالغين وجد أن بأجسامهم متبقيات من مركب (DDT) وأيضاً مركبات Polychlorinated biphenyl)). كذلك، فقد وجد أن ٧٠ ٪ من لبن الأمهات (على المستوى الآدمى) ملوث بتلك المركبات وأن مايقرب من نسبة ٣٠ ٪ من عينات الدم المأخوذة من الحبل السرى ملوثة أيضاً بنفس المركبات، الأمر الذى من خلاله تم استنتاج أن هناك الكثير من الأطفال يتم ولادتهم وهم بالفعل ملوثين بهذه المركبات.

ولا يخفى على أحد مرض ميناماتا الذى ظهر باليابان والذى تم فيه إثبات أنه راجع إلى حالات تسمم الكثير من الأشخاص نتيجة تناولهم الأسماك الملوثة بمركبات زئبقية مؤلكلة والتى كان مصدر وجودها بالمياه هو وجود مخلفات صناعية ناتجة عن المصانع المتخصصة فى صناعة الورق، مما نتج عنه إنشاء مراكز متخصصة للكشف عن التلوث الغذائى بالزئبق وذلك من أجل التحكم والسيطرة على حالات التلوث البحرى وما ينتج منه من تلوث

غذائى. ومن خلال تلك الحادثة، فقد تم اكتشاف أن مركب (ميثيل الزئبق methyl mercurry) له خاصية الذوبان بشكل كبير بالأنسجة الدهنية، ومن ثم يستطيع اختراق الحاجز الدموى المخى (Blood brain barrier) مسبباً العديد من الأضرار غير العكسية. من تلك اللحظة التى تم فيها اكتشاف ذلك، فقد تقرر فى عام ١٩٧٣ ضرورة إجراء التحليلات اللازمة للكشف عن ذلك المركب المعدنى السام بالأسماك خاصة التى سيتم تصديرها للاستهلاك الآدمى.

بناءً على ذلك، فقد أقرت منظمة الصحة العالمية [(WHO) World Health Organization،] بضرورة تحديد قيمة تُسمى بقيمة الجرعة المسموح بتناولها يومياً (ADI ,Acceptable Daily Intake])] وذلك لكل مادة قد تتداخل فى الغذاء أو المشروبات سواءً بشكل مباشر أو غير مباشر. بنفس الطريقة، فقد تم إنشاء مراكز خدمة المراقبة الدوائية من أجل التحكم ومراقبة التفاعلات الناتجة عن الفعل المعاكس الناتج عن استهلاك الأدوية سواءً كان ذلك متمثلاً فى تفاعلات تضاد (Antagonism) أو تكامل أو حتى زيادة نشاط للفعل الدوائى (Synergism) وأيضاً ما قد يحدث نتيجة تزايد الجرعة المحددة من الدواء.

من هنا تظهر أهمية السمية الدوائية كأحد فروع علم السمية المهتمة بدراسة نوعية الدواء وتأثيره السام ومدى اتساع دائرة أمان استخدامه ومدى المخاطر الناتجة عن استهلاكه وتفاعلاته العكسية. بناءً على أهمية ذلك، فقد تقرر ضرورة إجراء دراسات التأثير السام للدواء وذلك على مستوى كل من التناول الحاد والمزمن وكذلك على المدى الطويل وذلك سواءً للشخص العادى والأطفال وأيضاً للسيدات الحوامل. وفى هذا المجال، فقد خاضت ألمانيا عام ١٩٦١ التجربة المريرة من خلال ما حدث من تأثيرات مركب الثاليدومايد وما أحدثه ذلك العقار من تشوهات بالأجنة نتيجة تناول الأمهات له أثناء الحمل بسبب تأثيره المُسكن للآلام.

٨- السمية التشريعية:

طبقاً لما تم استعراضه سالفاً، فقد اتضح أن علم السمية بفروعه المختلفة أصبح من العلوم التى تتحكم فى العديد من المظاهر المتعلقة بالحياة اليومية لأى إنسان وذلك من خلال

العديد من القواعد الشرعية المنظمة لمختلف أوجه لحياة بها تشمله العلاقات بين الأفراد.

وفى حقيقة الأمر، فإن تلك التنظيمات التشريعية ترجع فى أصلها إلى خليط من القرارات الوزارية أو قرارات منشأها الأصلى يرجع إلى توصيات معينة صادرة عن منظمات دولية. وهذا فى مجمله، وجد أنه يُشكل الهيكل التشريعى ذا المصدر التابع لعلم السمية. ومن أمثلة تلك التشريعات، على سبيل المثال وليس الحصر النماذج التالية:

- تحديد مستوى استهلاك المشروبات الكحولية والأدوية والمواد المخدرة التى يتم تعاطيها والكشف عن متبقياتها بالدم والبول، خاصة للأفراد العاملين بقيادة وسائل النقل العامة والخاصة.
- الكشف عن تلوث الأغذية والمشروبات بالمواد السامة سواءً كانت كيميائية أو طبيعية المنشأ وكذلك من حيث احتوائها على الإضافات الغذائية وذلك أينما كانت تلك الأغذية موجهة للاستهلاك الآدمى أو الحيوانى.
- الكشف عن مستوى الملوثات الصادرة من عوادم السيارات والمصانع والتى تعمل على تلوث البيئة بمكوناتها وذلك سواءً بالأماكن العادية أو بداخل أماكن العمل نفسها.
- الكشف عن مستوى تركيزات المواد الغريبة ونواتج أيضها الحيوى فى سوائل الجسم، خاصة فى حالة العاملين المتعرضين لمثل هذه المواد.
- إضافة إلى ما سبق، فيجب ذِكر القواعد المنظمة بالتسجيل والسماح بتداول وتسويق الأدوية ومبيدات الآفات ومستحضرات التجميل والمنظفات والمواد الأخرى ذات طبيعة الاستخدام المنـزلى والصناعى والتى ينشأ عن استخدامها والتعرض لها بصفة دائمة بعض الأضرار على الصحة العامة.

وفى حقيقة الأمر، فعلى الرغم من أن تلك التنظيمات وجد أنها تختص بكل دولة أو مجموعة من الدول، فعلى سبيل المثال نجد أنها موجودة فيما بين دول اتحاد السوق الأوروبية المشتركة، إلا أنها فى مجملها تتميز بانتمائها إلى المبدأ العلمى المستنبط من علم السمية بفروعه المختلفة خاصة السمية البيئية. بناءً على ذلك، فقد تم اشتقاق ما يُسمى بالسمية التنظيمية أو

التشريعية كما افترضه العديد من العلماء بهدف توظيف علم السمية بغرض الأمور التشريعية.

٩- ميكانيكيات التسمم:

من السهل على أى باحث مبتدئ فى مجال علم السمية أن يلاحظ مدى التطور الكبير الذى شمل هذا العلم وذلك منذ أن بدأ فيها على المراحل الوصفية لحالات التسمم والسموم وما ينتج عن ذلك من تراكم للبيانات وقوائم للمواد السامة وجرعاتها سواءً الحادة المميتة أو تحت المميتة. بعد ذلك، فقد حدث تطور آخر وهو المتعلق بنشوء نوع من التخصص الدقيق والمعروف باسم التخصص العضوى (Organo-specific) للمادة السامة، وذلك كما هو الحال من السمية العصبية والسمية الجلدية والسمية الكلوية والسمية المناعية والسمية الوراثية إلى غير ذلك من تخصصات إحداث الفعل السام لكل مادة بداخل جسم الكائن الحى، سواءً كان إنساناً أو حتى حيوان.

ومنذ أوائل التسعينات، فمن الممكن ملاحظة أن طبيعة الاهتمام بعلم السمية بدأ يتجه ويميل إلى تفهم مظاهر التسمم فى صورة التأثيرات السامة على الأنظمة الكيميائية الحيوية وحتى على المستوى الجزيئى بداخل الخلية. وهذا فى حد ذاته يجب أن يحدث من حيث كونه أفضل أنواع التطور الذى وصل إليه علم السمية. وعموماً، فقد أثبت العلماء أن هذا النوع من التطور كان أمراً حتمياً، حيث إنه يوضح الصورة الحقيقية لما يحدث من تفاعلات بين المادة الغريبة والجزيئات الحيوية الموجودة بخلايا وأنسجة وأعضاء جسم الكائن الحى.

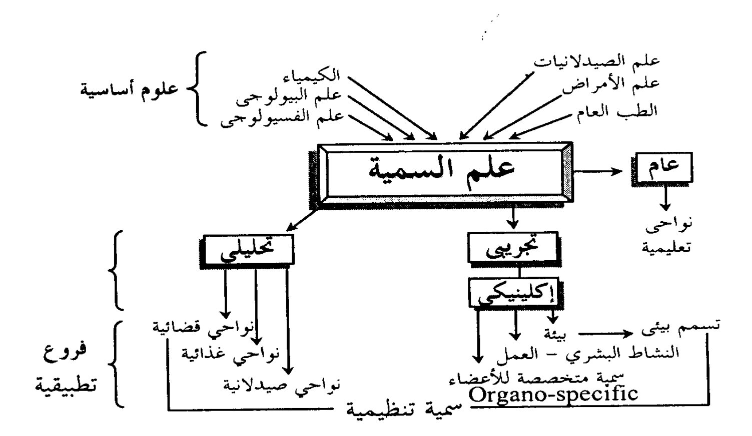
وبصورة أخرى، فإن ذلك النوع من التفاعلات ينعكس بدوره على النواحى الوراثية بالكائن وما قد تؤثر فيه المادة السامة وما قد ينعكس ذلك على الأفراد والمجتمعات الآدمية والحيوانية. وفى هذا المجال، فقد ظهر العديد من المؤلفات والمترجمات العلمية سواءً الأجنبية أو العربية والتى منها على سبيل المثال ما قام بنشره الباحث (علاء الدين بيومى، ٢٠٠٠) والذى أشار إلى ميكانيكيات ما تحدثه السموم والملوثات البيئية المختلفة من أضرار على المستوى الخلوى سواءً من الناحية البيولوجية أو الكيميائية الحيوية أو الوراثية.

من خلال هذا التطور، فإن ذلك بدوره سيؤدى إلى نشوء بما يُسمى بالإحصائية الحيوية

والذى من خلالها يتم تحديد أقصى مستويات يمكن السماح بها لأى من الملوثات البيئية من حيث تواجدها سواءً بالأماكن الحضرية أو الخاصة بمناطق العمل وأيضاً بالأغذية، مما يساعد فى النهاية على معرفة مسببات بعض الأمراض مثل حالات التخلف العقلى وضمور الأعصاب إلى غير ذلك من الأمراض التى ما زالت غير معروفة الأسباب. وفى ذلك الاتجاه، فقد قامت العديد من الهيئات والمنظمات العلمية الدولية مثل منظمة الأغذية والزراعة (FAO) بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية (WHO) بنشر قيم الحدود القصوى لمتبقيات بعض الملوثات مثل المبيدات فى الأغذية.

١٠ - تدريس علم السمية:

طبقاً لما تم استعراضه عن الفروع المختلفة لعلم السمية، فقد يتضح ومن أول نظرة عابرة من خلال تلك السطور أن علم السمية يرتبط بغيره من العلوم وذلك كما يوضحه الشكل (١-١).



شكل (١-١): توضيح العلاقة التى تربط علم السمية بغيره من العلوم.

بناءً على ذلك، فإنه تبعاً لطبيعة العلاقة بين علم السمية بغيره من العلوم، فإن ذلك فى

حد ذاته يوضح مدى الأهمية الكبيرة لعلم السمية بفروعه المختلفة، مما أدى إلى ضرورة تدريسه منذ زمن بعيد بالمراحل الجامعية خاصة بكليات الطب والصيدلة والطب البيطرى. ومن الناحية العملية، فقد بدأت الولايات المتحدة الأمريكية منذ عام ١٩٧٨ بتكليف الاتحاد العالمى لمراكز مضادات السموم بتشكيل هيئة متخصصة لتنظيم مقررات دراسية دولية متعلقة بعلم السمية.

وفى فرنسا، فقد تقرر إعطاء شهادة دراسية على صورة دبلومة متخصصة فى علم السمية وذلك لطلبة المرحلة الثالثة فى كلية الطب دون أن يكون ذلك ذو تأثير على المقررات الإجبارية للطالب. أما فى هولندا، فإن طلبة السنة النهائية فى كليات الطب والطب البيطرى والبيولوجى والكيمياء والصيدلة من الممكن لهم الاستمرار بشكل تطوعى فى دراسة مقرر دراسى من علم السمية ليتم شموله بدرجة البكالوريوس التى سيحصل عليها. أما فى إسبانيا، فإن علم السمية يتم تدريسه بكليات الصيدلة والطب والطب البيطرى، إلا أن مفهوم علم السمية لأى منهم يختلف باختلاف درجة اهتمام كل كلية، خاصة من ناحية التخصص وذلك بالطبع بعد تقديم الأساس العام لعلم السمية. بمعنى آخر، فى كلية الصيدلة، يوجد مقرر دراسى يُسمى التحليل الكيميائى للأغذية والأدوية والسموم، إلا أن الأمر قد تشعب إلى تجزىء المقرر إلى سمية أدوية وأغذية وسمية بيئية.

أما فى كلية الطب، فإنه يوجد مقرر دراسى كبير اسمه طب شرعى ونفسى وعلم سمية، إلا أنه بالخمسينات، تم فصل جزء الطب النفسى عن ذلك المقرر وأصبح مستقلاً بذاته، وبالتالى، تبقى الطب الشرعى مع علم السمية. ومع مرور الوقت وظهور أهمية ذلك العلم، فقد تم إدراجه مع العديد من المقررات الدراسية مثل علم الأمراض/ التدريب الطبى العملى/ الأمراض المُعدية/ حالات التسمم/ طب الحالات الحرجة وغيرها. أما فى كليات الطب البيطرى، قديماً كان علم السمية يُدرس معاً مع علم الصيدلة، إلا أنه منذ الثمانينات فقد تم الفصل بينهما وبالتالى ازدادت مساحة تدريس علم السمية ليشمل علم السمية العام وعلم السمية البيئية. بعد ذلك، فقد دخل علم السمية ليصبح مقرراً إجبارياً فى بعض التخصصات حديثة النشأة مثل علوم البيئة وعلوم الصناعات الغذائية. وعلى النقيض

مما سبق، فقد تقرر أن يكون علم السمية اختيارياً فى كليات الكيمياء الحيوية وكذلك كلية البيولوجى.

طبقاً لما تم استعراضه، فإن تساؤلاً مهماً يفرض نفسه على مستوى التعليم فى مصر وهو الذى يجب الإجابة عليه، ألا وهو، لماذا لا يتم تدريس مقرر علم السمية العام بمفهومه العريض (خاصة بما يتعلق بتسمم البيئة) بشكل إجبارى مع بداية المرحلة الجامعية بجميع التخصصات خاصة إذا ما كانت كليات عملية وكل بمفهومه ؟. بمعنى آخر، فإنه من خلال خطة الدولة فى تطوير المنظومة التعليمية التى شملت جميع المراحل، نجد أن طالب المرحلة الثانوية قد تدارك وبصورة عامة أهم النواحى البيولوجية المتعلقة بحياة الكائن الحى. من ثم، لماذا لا يتم شمول علم السمية بمفاهيمه المختلفة بالكليات الجامعية ؟

ثانياً: مفهوم وتعريف علم السمية والتسمم

إن علم السمية من حيث كونه كمصطلح هو ذلك العلم الذى يهتم بدراسة السموم، وتبعاً للغة اليونانية القديمة، فإن مصطلح توكسيكون (*Toxikon*) معناها حياة حب وهو مصطلح وهمى يدل على التناقض، بينما باللغة اليونانية الحديثة، فإن كلمة توكسون (Toxon) معناها قوس بينما كلمة توكسيكون (*Toxikon*) تنتمى إلى شىء متعلق بالقوس أو بالسهم وهو ما يُقصد به المواد المستخدمة من أجل إحداث التسمم.

وطبقاً للمفهوم الحالى، فإن المقصود بكلمة مادة سامة (سواءً كانت كيميائية أو ذات منشأ طبيعى)، هو ذلك الشىء الذى له القدرة على إحداث تأثير ضار بشكل ما على الكائن الحى سواءً كان للنبات أو الحيوان أو الإنسان أو أى مستوى آخر من الكائنات الحية، مما قد يكون له القدرة على إحداث التغيرات على عمليات التعاقب المستمر للأنظمة الحيوية بشكل ديناميكى ومتوازن.

تبعاً لذلك، فإن أى مادة، من الممكن أن تعمل بشكل ما بحيث يكون لها التأثير السام. بناءً عليه، فإن المواد خارجية المنشأ (Exogenous agents) والغريبة عن جسم الإنسان مثلها كداخلية المنشأ (Endogenous agents) التى ينتجها الجسم، فإنها إذا ما تواجدت بكميات زائدة عن الحاجة، فإنه من الممكن أن ينتج عن أى منهما أعراض التأثيرات السامة ولهذا

أُطلق على المواد خارجية المنشأ اسم المواد الغريبة Xenobiotics)).

من هنا تم استنباط مفهوم التسمم على أنه عملية نسبية، بمعنى أنه لا توجد مادة غير سامة، بمعنى أن أى مركب (حتى وإن لم يكن ساماً) يمكنه أن يُحدث فعله مثل المواد السامة ولكن تحت ظروف محددة والتى يوفرها الكائن وهذا بالطبع يكون اعتماداً على الجرعة والظروف البيئية المحيطة.

وبالفعل، فهناك من الأمثلة التى تدل على ذلك، فعلى سبيل المثال، الماء، فمن المعروف للجميع أن الماء هو الأساس الجوهرى والضرورى للحياة بالشكل الذى لا غنى عنه من أجل استمرارها، فهناك الكثير من الكائنات التى تتكون أجسامها من أكثر من الثُلث من الماء، ومع ذلك، فإن وجود الماء بصورة زائدة عن الحاجة أو من خلال إدخال الماء بالحقن الشرجى بكميات كبيرة، فإن ذلك يؤدى إلى الموت الناتج عن التسمم المائى. كذلك الأكسجين، وأيضاً الجلوكوز، فنحن جميعاً نعلم جيداً مدى أهمية كل منهما لمعظم الكائنات، إلا أن وجودهما بداخل الجسم بصورة زائدة عن الحاجة يؤدى إلى تأثيرات ضارة جداً قد تؤدى إلى الموت. ونتذكر ما وجده العالم باستير من تثبيط النمو البكتيرى عندما قام بزيادة تركيز الجلوكوز بالبيئة الغذائية للميكروبات والتى اعتمدت عليها بعد ذلك أساس فكرة الحفظ السكرى.

بنفس الأسلوب، فإن الحياة من المستحيل أن تستمر فى جو مشبع بالأكسجين النقى، لأن ذلك سيؤدى إلى الاستهلاك السريع لمركب جابا [γ-aminobutyric acid, (GABA)] وهو الوسيط لعمليات النقل للنبضات بالجهاز العصبى المركزى، بناءً عليه فإن سرعة الاستهلاك لذلك الناقل العصبى نتيجة زيادة نسبة الأكسجين النقى، يؤدى إلى حدوث تغيرات عصبية وانقباضات عضلية بشكل غير متوازن وقد ينتهى الأمر بالموت.

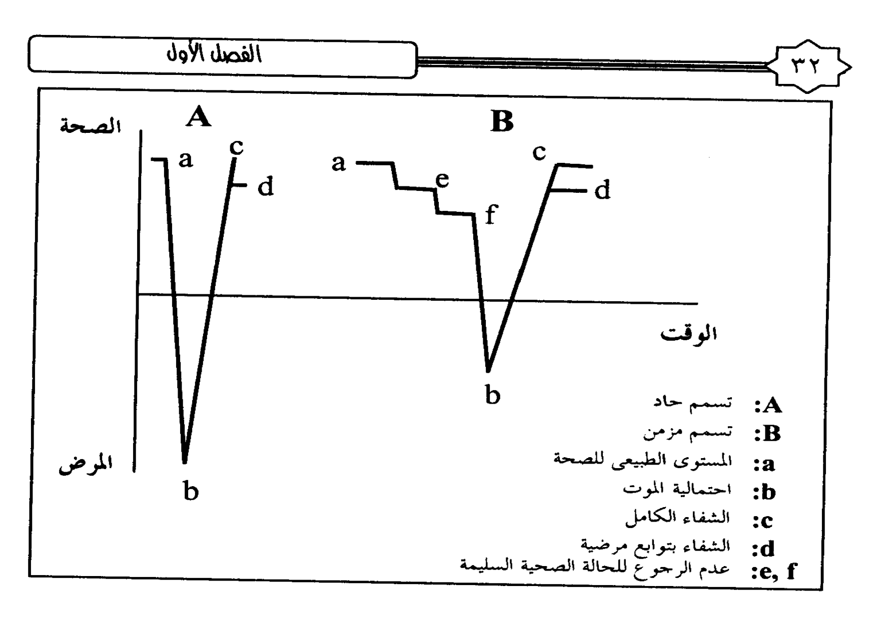
وبالعودة إلى ما تعنيه كل من كلمة (مادة سامة) و (سُم)، نجد من أول وهلة أن هناك تشابه فى مفهوم كل منهما، إلا أنه فى الواقع نجد أن كلمة مادة سامة، تشكل مفهوماً أكثر عمومية مما يستدل منه على أنها تُعبر عن مادة كيميائية أو طبيعية ينتج عنها إحداث عرقلة وعدم الانتظام والاختلال بتوازن العمليات الحيوية لجسم الكائن الحى. أما كلمة (سُم)،

فإنه يُقصد بها تلك المادة التى يعتمد استخدامها على وجود هدف محدد بالشكل الذى ينشأ عنه اختلاف فيما بين مصطلح (Intoxication) [للتعبير عن حالة تسمم ناتجة من التعرض لمادة سامة عن طريق الصدفة أو من خلال التعرض المهنى] وبين مصطلح (Poisoning) والذى يُقصد به حالة التسمم الناتجة عن فعل مقصود سواءً بالقتل أو بالانتحار.

من خلال ذلك فى مجمله، فمن الممكن أن يتم تعريف علم السمية على أنه ذلك العلم الذى يهتم بدراسة المواد الكيميائية والطبيعية والقادرة على إحداث تغيرات بالكائنات الحية ينتج عنها العديد من الأمراض والتغيرات الفسيولوجية والحيوية والمورفولوجية. لذلك، يهتم ذلك العلم بدراسة ميكانيكيات إحداث الفعل لهذه التغيرات وكذلك الوسائل التى تعمل على إيقافها وطرق الكشف والتعريف والتقدير لتلك المواد ودرجة سُميتها. هناك أيضاً تعريف آخر لعلم السمية وهو العلم الخاص بإجراء الدراسات الكمية المتعلقة بالتأثيرات الضارة للمواد الكيميائية والطبيعية والتى تعمل على إحداث تغيرات فى تركيب واستجابة الكائنات الحية بما فى ذلك إجراء دراسات تقييم درجة أمانها لمنع الضرر الذى قد تحدثه للإنسان وجميع الصور المفيدة فى حياته وبيئته.

١ – التسمم ودرجاته:

إن فعل المادة السامة على الكائن الحى يمكن ترجمته على أساس مدى التغيرات التى تُحدثها تلك المادة على الحالة الفسيولوجية للكائن وبالتالى صحته. بناءً عليه، فإن حالة التسمم يمكن اتخاذها واعتبارها على أنها حالة مَرَضية. واعتماداً على درجة تأثر الكائن، فإنه قد أمكن تقسيم حالات التسمم إلى تسمم ضئيل وتسمم متوسط وتسمم شديد الخطورة. أيضاً فإذا ما تم أخذ عامل الوقت أو زمن تعرض الكائن للمادة السامة، فإنه يمكن بناءً عليه تقسيم حالات التسمم تبعاً لوقت التعرض وظهور الأعراض إلى حالات تسمم حاد (Acute) وتحت أو شبه مزمن (Subchronic) وتسمم مزمن (Chronic)) وقد يمتد الأمر إلى حدوث تسمم على المدى الطويل (Long-term) (وهذا ما تختص به حالات التعرض المهنى) وهذا فى مجمله ما يمكن توضيحه من خلال الشكل (١–٢)



شكل (١-٢): توضيح العلاقة بين الصحة والمرض من خلال ما تُحدثه المواد السامة وما تُحدثه من حالات ودرجات مختلفة من التسمم (نقلاً عن Repetto, 1997).

١-١- التسمم الحاد Acute Toxicity:

كما هو معروف، فإن السمية الحادة (Acute Toxicity) على الكائن الحى، تتركز على ظهور أعراض مَرَضية إكلينيكية (سريرية) على هيئة أعراض تسمم ولكن بصورة مفاجئة أو تدريجية بعد تمام عملية التعرض لجرعة ما من المادة السامة لمرة واحدة حيث تم إمتصاصها ونفاذيتها إلى داخل جسم الكائن الحى وذلك فى خلال فترة زمنية تبدأ من أقل من ٢٤ ساعة وقد تستمر الأعراض لمدة ١٤ يوماً على الرغم من توقف التعرض. وعلى الرغم من ذلك، فإن هناك بعض المواد السامة مثل الفوسفور ومبيد الحشائش (الباراكوات) لا ينتج عنهما أعراض تسمم إلا بعد مرور عدة أيام أو أسابيع. وعموماً، فإنه فى حالات التسمم الحاد يكون تطور حالة التسمم قد تؤدى إلى الموت أو قد يحدث الشفاء الكامل منها أو قد يكون شفاءً جزئياً نتيجة حدوث أضرار أو توابع مَرَضية تكون غير قابلة للشفاء.

١-٢- السمية تحت الحادة Subacute Toxicity:

ويقصد بها ظهور أعراض التسمم نتيجة تكرار التعرض ولكن لأكثر من مرة (لفترة من ٢-٧ أيام) وذلك حتى يمكن ظهور الأعراض الإكلينيكية والتى قد يكون من الصعب ملاحظتها. والسبب فى صعوبة ذلك، هو تعدد واختلاف المستويات البيولوجية بداخل جسم الكائن الحى التى تعمل عليها جرعات المادة السامة وذلك حتى تظهر أعراض التسمم والتأثير الملحوظ.

١-٣- السمية على المدى القصير Short-term Toxicity:

وهى نوع من التسمم شبيه للسمية تحت الحادة ولكن الاختلاف يكمن فى أن التعرض للمادة السامة يكون لفترات زمنية أطول قد تمتد إلى ٢٨-٣٠ يوماً.

١-٤- التسمم تحت المزمن Subchronic Toxicity:

ويقصد بها نفس ما تم وصفه سابقاً مع حالات التسمم تحت الحاد أو التى على المدى القصير ولكن مع اختلاف الفترة الزمنية التى يتعرض فيها الكائن والتى تكون فى تلك الحالة فترة أطول (من ٣٠-٩٠ يوماً). فى تلك الحالة تتوافر إمكانيات أكثر خاصة من حيث الوقت اللازم لإتمام عمليات التعرض والامتصاص والنفاذية، وعادة ما يكون مستوى الجرعة من المادة السامة أقل من مستوى الجرعة فى حالة التسمم الحاد.

١-٥- التسمم المزمن Chronic Toxicity:

فى تلك الحالة، يكون كل من التعرض للمادة السامة وكذلك امتصاصها ونفاذيتها يكون من خلال فترة زمنية أطول نسبياً حيث قد تصل فترات التعرض إلى ما بين عام إلى عامين. وعلى الرغم من تكرار التعرض والامتصاص للمادة السامة قد ينتج عنه تأثيرات غير كافية للظهور على هيئة حالات تسمم واضحة المعالم، خاصة إذا ما كانت مستويات الجرعات الممتصة هى مستويات منخفضة. ولكن من جهة أخرى، فإنه على الرغم من انخفاض مستويات الجرعات، فقد تكون طبيعة المادة السامة (خصائصها الكيميائية والطبيعية) تُمكنها لأن تكون ذات طبيعة تراكمية بأنسجة جسم الكائن الحى أو قد يكون

تأثيرها من النوع التراكمى، الأمر الذى ينتج عنه ظهور أعراض التسمم على هيئة مرض فسيولوجى مع مرور الوقت وتكرار التعرض بشكل مزمن.

وبصفة عامة، فإن حالات التسمم المزمن غالباً ما تحدث بشكل شائع ومتكرر فى حياتنا اليومية كنتيجة للعديد من العادات السيئة مثل الاستخدام المكثف بشكل سيىء للأدوية والمنتجات الصناعية ومبيدات الآفات وما ينتج عن ذلك من اتساع دائرة التلوث البيئى نتيجة التوسع فى عمليات التصنيع بأنواعه المختلفة فى شتى المجالات. هذا فى مجمله، هو الذى ينشأ عنه الأعراض الإكلينيكية لمختلف الأمراض والتى يكون معظمها قليل الوضوح من حيث معرفة المسبب الحقيقى، مما يترتب عليه ضرورة العلاج بطرق خاصة تابعة لكل حالة على انفراد. أما عن حالات التسمم الانتكاسى، فإن ذلك يعتمد على تكرار التعرض للمادة السامة بالشكل الذى معه تحدث إعاقة واختلال للنظم البيولوجية المسئولة عن شفاء الكائن الحى وبالتالى يحدث تكرار لحالات التسمم وذلك كما تم الإشارة إليه غي الشكل (١-٢).

١-٦- التسمم على المدى الطويل Long-term Toxicity

وهو من أحد أنواع التسمم التى اشتملت عليه دراسات السمية والتى تمتد فترات تعرض الكائن الحى للمادة السامة إلى أكثر من عامين حيث قد تظهر تأثيرات المواد السامة على النسل الناتج من تعرض جيل الآباء لهذه السموم. وفى هذا المجال، فإن التأثيرات السامة قد تكون تأثيرات طفرية أو سرطانية أو على هيئة حدوث تشوهات على جيل الأبناء نتيجة لتأثر الخلايا الجرثومية (حيوانات منوية أو بويضات) بالمواد السامة التى تم التعرض إليها.

٢- مفهوم التسمم ودرجاته:

إن عملية التسمم فى حد ذاتها عبارة عن ظاهرة أو خاصية كيفية وكمية فى نفس الوقت. أيضاً فهى عبارة عن محصلة للعديد من التفاعلات الداخلية التى تحدث بجسم الكائن الحى نتيجة تعرضه لمادة ما. بناءً على ذلك، فإن عملية التسمم تعتبر عملية نسبية من حيث كونها فى حالة ارتباط بالعديد من العوامل والتى من أهمها طبيعة وكيفية فعل المادة السامة وأيضاً ظروف التعرض وتدخلاته. وعموماً، فمن أهم العوامل المحددة لحدوث

التسمم نجد النقاط التالية: [نوع المادة السامة – الكمية أو الجرعة من المادة السامة – ظروف وطريقة التعرض لها – طريقة امتصاصها – كيفية نفاذها – طبيعة توزيعها بداخل جسم الكائن الحى – طبيعة التفاعلات الحيوية الحادثة بداخل الجسم والتى تتعرض لها المادة السامة (*حيث إن هناك من التفاعلات التى تُزيد من سمية المادة وهناك تفاعلات أخرى تقلل من سميتها وهذا بالطبع يكون اعتماداً على طبيعة الأيض ونواتج الأيض الناتجة عن هذه التفاعلات*) طبيعة توافر إمكانيات وسائل الدفاع المتاحة لدى الكائن – طبيعة تأثير المادة السامة على التركيب الوراثى المتعلق بالكائن – وجود مواد سامة أخرى].

ومن أجل تفهم جميع تلك الظروف والتداخلات معاً، فإن هذا فى مجمله ما يُشار إليه بكلمة (الخطر). لذلك، فقد أمكن تقسيم العوامل التى تتحكم فى درجة خطورة مادة ما إلى ثلاثة أقسام كالآتى:

أ- الخصائص الطبيعية والكيميائية للمواد.

ب- فاعلية أو قدرة المواد السامة [Potential of Toxicity (*p*T)] والتى تسبب ضرراً للكائنات الحية نتيجة التعرض لكميات محددة من هذه المواد.

جـ- احتمالية تعرض الإنسان وامتصاصه للمواد السامة وكذلك مدى احتمالية تكرار ذلك التعرض، مما يترتب عليه مقدار التأثير السام.

ومنذ فترة ليست بالبعيدة، كان مفهوم العلماء المتخصصين فى علم السمية عن الجرعات القليلة من المواد السامة قد لا ينشأ عنها تأثير ، إلا أن الخبرات والدراسات قد أوضحت أن المفهوم الصحيح لذلك هو أن الجرعات أو المستويات القليلة من المادة السامة التى ليس لها تأثير ملحوظ ، فإن ذلك المفهوم أُطلق عليه مصطلح [No Observed Effect Level (NOEL)]. وفى حقيقة الأمر، فإن السبب فى عدم وضوح الاستجابة العالية عند تعاطى جرعات قليلة من المادة السامة، هو أنه عندما يستقبل الكائن الحى جرعات منخفضة لمادة ما، فإن جسم الكائن يحاول أن يتأقلم مع تلك المادة من خلال زيادة مقدرته الخاصة من حيث إجراء عمليات التحول الحيوى (Biotransformation) والتى تتبعها عمليات الإزالة (Elimination) والإخراج (Excretion)). أما إذا كانت

عمليات الأيض الحيوى قد أدت إلى زيادة نشاط فعل المادة السامة من خلال تحويلها إلى ناتج أيضى فعال (وهو ما يُسمى بناتج الأيض النشط)، فإن ذلك يتبعه ظهور التأثيرات السامة ولكن ذلك يكون اعتماداً على مستوى تركيز هذا الناتج الأيضى. أيضاً فإن تلك التأثيرات السامة تبدأ بالظهور عندما تكون جرعات المادة السامة الأصلية أو نواتج أيضها الفعالة تفوق مقدرة الكائن الفسيولوجية على تحملها وبالتالى تبدأ مظاهر التغيرات على المقاييس البيولوجية الخاصة بالكائن.

ومن أجل توضيح معنوية السمية للمواد، كان من الطبيعى اتباع الطرق التقليدية المعتمدة على استخدام جرعات محددة لكل مـادة مختبرة، حتى يمكن معرفة مدى الجرعات المميتة من المادة السامة بعد تناولها لمرة واحدة فقط أثناء الاختبار. بمعنى آخر، من أجل معرفة قيمة أقل جرعة مميتة (Minimum lethal dose) للمادة السامة مجال الاختبار والتى تكون مسببة للسمية الحادة. وعموماً فإنه فى هذه الحالة، يجب أن يشتمل الاختبار على العدد الكافى من حيوانات التجارب المعملية، مع الأخذ فى الاعتبار تكرار الاختبار مع مختلف الأجناس الحيوانية وأنواعها. أيضاً، يجب أن يتم اختبار مستوى متدرج من الجرعات حتى يمكن حساب الجرعة المميتة النصفية [Medium lethal dose or Lethal dose 50, (LD_{50})] وهى الجرعة التى تسبب موت ٥٠ ٪ من مجموع الأفراد التى تم اختبار المادة السامة عليها وذلك بالطبع من خلال إجراء التجارب على مستويات مختلفة من طرق التعاطى بشكل منفصل عن بعضه (بالفم - بالملامسة الجلدية - بالحقن الوريدى - بالحقن البريتونى). كذلك من جميع هذه التجارب، يجب استنتاج قيمة الجرعة المميتة القصوى (Maximum lethal dose) وتعنى الجرعة المميتة لجميع الأفراد التى تمت معاملتهم.

من جهة أخرى، فقد لوحظ أن تلك المقاييس قد تكون غير كافية لتقسيم المركبات السامة تبعاً لسميتها، بسبب أن المواد التى تتميز بانخفاض قيمة سميتها الحادة (التى لها مستويات مرتفعة من قيم الجرعة المميتة النصفية LD_{50}) وجد أنها تكون مواداً فى غاية الخطورة إذا ما تم تناولها أو تعاطيها بشكل مزمن. لذلك فإن قيم الجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) قد أصبح استخدامها مقتصراً على كونها قيمة مرجعية فقط لتحديد مستوى السمية

الحادة للمادة السامة مقارنة بغيرها من المواد، والتى بداية منها، يجب الاستمرار فى العمليات البحثية على مقاييس أخرى لقياس درجات التسمم بأنواعه.

أما من حيث طبيعة اختبارات السمية وما يتعلق بالكائنات المستخدمة فى تلك الاختبارات، نجد أنه فى حالة الإنسان لا يمكن إجراء تلك النوعية من الاختبارات إلا فى بعض الحالات الاستثنائية والتى فيها تكون هناك مجموعة من الآدميين يُطلق عليهم متطوعين حيث يقبلون على تلك الاختبارت بمحض إرادتهم مقابل النظير المادى. أما من حيث الإجراءات الروتينية، فإن المختصين بعلم الوبائيات وجد أن لهم الدور الكبير الذى من خلاله يمكن استنتاج مدى خطورة مادة سامة معينة دون الأخرى من خلال تجميع البيانات المتعلقة باستجابة أعداد كبيرة من المجاميع البشرية والتى كانت فى حالة تعرض واستخدام لتلك المادة، ومن ثم يمكن حساب قيمة الجرعة الدنيا التى بإمكانها أن تُحدث تأثير سام أو موت، إلا أن احتمالات حدوث الأخطاء التى تشملها النتائج المتحصل عليها لوحظ أنها مرتفعة نسبياً بسبب ارتفاع درجة التباين والاختلاف بين البيانات التى يتم تجميعها. بناءً على ذلك، كان الاعتماد بشكل أكبر على النتائج المتحصل عليها من خلال التجارب التى يتم إجراؤها على الحيوانات المعملية خاصة الثديية منها.

وفى حقيقة الأمر، فإن طبيعة الاعتماد على نتائج السمية المستنتجة من تجارب الحيوانات المعملية، يرجع إلى أن الحيوانات الثديية المستخدمة فى تلك التجارب تنتمى فى حقيقة تكوينها إلى العديد من السلالات النقية (من الوجهة الوراثية) والتى تم التوصل إليها نتيجة التحكم الكبير فى الظروف البيئية المحيطة بتلك الحيوانات أثناء تربيتها وأيضاً نتيجة عمليات التهجين المتحكم فيه بهدف انتقاء الصفات المرغوبة فى تلك الحيوانات، علاوة على تجانس وتكامل العناصر الغذائية فى العليقة (الغذاء) الذى تتناوله تلك الحيوانات، الأمر الذى أدى إلى الحصول على سلالات قياسية من الناحية الكيميائية الحيوية والفسيولوجية والتى تضمن مستوى عال من الصحة قد تصل إلى درجة الكمال. وعلى العكس من ذلك، فإنه فى حالة الإنسان، فنحن فى الواقع عبارة عن نتيجة لعمليات تهجينية متعددة بين السلالات التى تنتمى إلى العديد من المجتمعات البشرية، مما أدى إلى ارتفاع درجة التباين والاختلاف فيما

بين السلوكيات العامة وما يتضمن ذلك العادات الغذائية ومن ثم الاختلاف فى مستوى الاستجابة لفعل المادة السامة التى يتم التعرض لها.

بناءً على ما سبق، لنا أن نتخيل مدى تأثير كل من استخدام الأدوية وعادات التدخين (سواءً الإيجابى أو السلبى) وتناول المشروبات الكحولية وتعاطى المخدرات والمنشطات والتعرض لمتبقيات المبيدات بالأغذية بشكل ما أو بآخر وتداخل ذلك فى مجمله مع تأثير الملوثات البيئية بأنواعها العديدة والتى تختلف بدرجة كبيرة فى درجة توزيعها فى المكونات البيئية المختلفة وكذلك فيما بين الحضر والريف وفيما بين المناطق الصناعية والزراعية وفيما بين الدول المتقدمة والنامية. لذلك، فإن جميع تلك العوامل معاً، قد شاركت فى إبراز مدى التباين الكبير والاختلاف بين الأفراد (فى حالة الإنسان) من حيث الاستجابة لفعل المواد السامة نتيجة الاختلاف غير الملحوظ فى الطبيعة الكيميائية الحيوية للأفراد.

وبالعودة إلى طبيعة المواد السامة من حيث مقدرتها على إحداث التسمم، فقد أمكن تقسيم المواد السامة إلى عدة أقسام بناءً على عدة أسس منها على سبيل المثال، أقسام المواد السامة تبعاً لقيم جرعاتها الحادة المميتة النصفيـة والتى تم اختبارها عن طريق التعاطى بالفم (Acute oral LD_{50}). ومن داخل الجداول التى تشمل المواد السامة وما تشمله من قيم جرعات مميتة نصفية، فقد أمكن استنتاج أن المواد السامة تندرج إلى ستة أقسام رئيسية تبعاً لدرجة سميتها وفاعليتها على إحداث التسمم وذلك كما يوضحه الجدول (١-١).

جدول (١-١): تقسيم المواد السامة تبعاً لقيم الجرعات الحادة المميتة النصفية الفمية والجلدية والاستنشاقية وما يقابلها من سميتها على الإنسان.

ترتيب درجة السمية	الوصف	قيم الجرعة المميتة النصفية الحادة المستنتجة من خلال التعاطى بالفم (فئران)	قيم الجرعة المميتة النصفية الحادة المستنتجة من خلال الجلد (أرانب)	قيم التركيز الحاد المميت النصفى [معبراً عنه بالجزء فى المليون (ppm)] والذى تم استنتاجه من الاستنشاق (فئران)	قيمة الجرعة المحتمل أن تكون مميتة للإنسان
١	شديد السمية	أقل من ١ مليجرام/ كيلوجرام	أقل من ٥ مليجرام/ كيلوجرام	١٠	نقطة واحدة أو ما يعادل وزن حبة
٢	سمية مرتفعة	من ١ - ٥٠ مليجرام/ كيلوجرام	من ٥ - ٥٠ مليجرام/ كيلوجرام	١٠ - ١٠٠	٤ مليلتر
٣	سمية متوسطة	من ٥٠ - ٥٠٠ مليجرام/ كيلوجرام	من ٥٠ - ٣٥٠ مليجرام/ كيلوجرام	١٠٠ - ١٠٠٠	٣٠ جرام
٤	سمية منخفضة	من ٠,٥ - ٥ جرام/ كيلوجرام	من ٠,٣٥ - ٣ جرام/ كيلوجرام	١٠٠٠ - ١٠٠٠٠	٢٥٠ جرام
٥	غير سام من الناحية التطبيقية	من ٥ - ١٥ جرام/ كيلوجرام	من ٣ - ٢٥ جرام/ كيلوجرام	١٠٠٠٠ - ١٠٠٠٠٠	١ لتر
٦	غير ضار	أكثر من ٢٥ جرام/ كيلوجرام	أكثر من ٢٥ جرام/ كيلوجرام	أكثر من ١٠٠٠٠٠	أكثر من ١ لتر

وعلى الرغم من تلك التقسيمات، فإنها لم تأخذ فى اعتبارها مخاطر التسمم التى تنشأ عن التعرض المزمن، على الرغم من أن طبيعة الحياة البشرية الواقعية قد أثبتت مدى الأهمية الكبيرة للتعرض المزمن. بناءً على ذلك، فقد تم التوصل إلى عدم وجوبية تقسيم أى نوع من المركبات تبعاً لجرعاتها المميتة فقط وإنما من الناحية المنطقية، يجب استنتاج دلائل وعوامل أخرى تكون متعلقة بالسمية المزمنة وهذا بالفعل ما يتم تصميمه الآن على جميع أنواع المركبات السامة خاصة المتعلقة بالاستخدام الآدمى لها.

٣- الأدوية وآثارها غير المباشرة والجانبية وغير المرغوبة:

فى مجال العلاج بالأدوية الكيميائية، هناك العديد من المصطلحات والمفاهيم التى يتم استخدامها من أجل التعبير عن بعض التأثيرات التى تُحدثها تلك الأدوية. تلك التأثيرات تشمل الفعل الأساسى الذى يقوم به الدواء والذى من أجله تم تصنيعه ويتم تناوله، إلا أن هناك بعض التأثيرات الأخرى والمعروفة لدى العامة من الأشخاص باسم الآثار الجانبية (Side Effects). تلك التأثيرات الثانوية أو الجانبية، تنشأ أساساً من حقيقة أنه لا يوجد دواء يقوم بفعله بصورة شديدة التخصص، وإنما ما يحدث هو أن نفس الدواء يعمل على إثارة العديد من المستقبلات المختلفة مما ينتج عنه مجموعة من الأعراض تُسمى فى مجملها بالأعراض الجانبية. فعلى سبيل المثال، الأتروبين، فإنه بالإضافة إلى فعله الأصلى كدواء مضاد لنشاط المواقع الكولينيرجية، فإن نفس الدواء يعمل على جفاف الحلق والفم وقد يؤدى إلى احتباس البول والإسراع من نبضات القلب (Tachycardia) وذلك كأعراض جانبية.

أحياناً تكون تلك الأعراض الجانبية، مقبولة بينما فى أحيان أخرى تسبب نوعاً من عدم الارتياح وقد يتطور الأمر إلى أن تكون خطيرة، وهذا ما يُطلق عليه التأثيرات المعاكسة وذلك مثل التأثيرات الوراثية أو تفاعلات الحساسية. لذلك، فإن جميع تلك المفاهيم قد تم الاتفاق على ضرورة الإشارة إليها تجاه أى دواء وذلك من خلال القرارات التى اتخذتها العديد من المنظمات الدولية مثل منظمة الصحة العالمية وغيرها. تلك الهيئات العلمية قد قامت بتعريف وتحديد مفهوم التأثيرات المعاكسة للأدوية كالآتى:

* تعريف منظمة الصحة العالمية [World Health Organization, (WHO)] للتأثيرات المعاكسة على أنها فعل ضار غير مقصود والذى ينشأ من تناول الدواء بجرعاته الموصى بها بهدف علاج الإنسان من مرض ما أو بهدف المساعدة على تشخيص مرض ما.

* أما المنظمة الخاصة بتناول الغذاء والدواء [Food and Drug Administration, (FDA)] ، فقد قامت بتعريف التأثيرات الضارة على كونها أى نوع من التغير الذى ينتج عنه مرض بشكل غير مقصود، ذلك التغير يكون على المستوى العضوى والوظيفى والذى يمكن

تحديده معملياً ويكون له علاقة بتناول مادة ما بهدف العلاج أو التشخيص لمرض ما أو من أجل تحسين الحالة الفسيولوجية للمريض.

وهنا يجب التنويه إلى أن كلاً من حالات التسمم الناتجة عن الجرعات الزائدة لدواء ما وكذلك التفاعلات الناشئة عن تداخل الأدوية مع بعضها لم يتم شمولها بالتعريفات السابقة ولذلك، لا يمكن اعتبار عواقب أى منهما على أنها تفاعلات معاكسة.

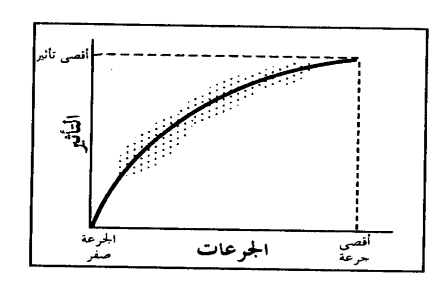
٤ - العلاقة بين الجرعة وتأثيرها والاستجابة إليها:

إن كلمة تأثير من وجهة نظر علم السمية، عبارة عن مظهر لفعل مادة ما لها القدرة على أن تعمل على إحداث تغيير أحد الميكانيكيات الكيميائية الحيوية أو تغيير لوظيفة فسيولوجية معينة. ذلك التغير يعتمد أساساً على التفاعل الحادث بين المادة الغريبة (الدواء أو المادة السامة) وبين المكونات البيولوجية الطبيعية بداخل جسم الكائن الحى وذلك على المستوى الجزيئى. وقد يكون ذلك التأثير غير ظاهر (تأثير تحت إكلينيكى) وقد يكون ظاهرًا (تأثير إكلينيكى) بدرجة يمكن أحياناً قياسها بشكل كمى.

وفى تلك الجزئية، فإنه عادة ما يتم استخدام بعض المصطلحات مثل التأثير والاستجابة، لكن حالياً قد تم التعارف على استخدام مصطلح أدق وهو [الجرعة - التأثير]، وذلك لأن التأثير يكون ناتجاً عن جرعة المادة السامة وعلاقتها بالوقت وبالتالى فإن محصلة العاملين معاً (الجرعة والوقت) يظهر التأثير فى صورة استجابة. وبصفة عامة، فإن العلاقة بين هذه العوامل قد أمكن تقسيمها إلى نوعين:

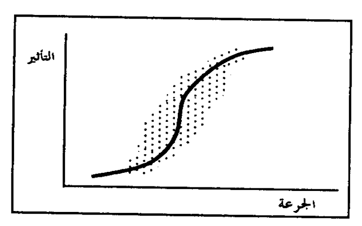
* الأول: علاقة كمية بحتة، وهى من النوع الافتراضى والذى يخضع لقانون (تأثير كلى أو عدم التأثير) وذلك فى حالة اختبار جرعة ما، فإن الفرد المعامل، إما أن يُظهر أقصى تأثير أو لا يحدث أى تأثير على الإطلاق.

* الثانى: علاقة متدرجة، (وهى الأكثر واقعية) وفيها يكون التأثير عبارة عن محصلة ما تُحدثه الجرعة المُعطاة. وفى ذلك النوع، فإن التمثيل البيانى لهذه العلاقة يكون تمثيلاً تقريبياً (نظراً لكثرة النقاط الممثلة للتأثير) وذلك كما يوضحه الشكل (١-٣).



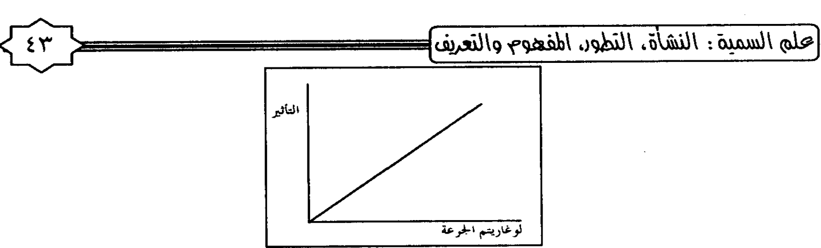
شكل (١-٣): يوضح التمثيل النموذجى للعلاقة التى تربط الجرعة بالتأثير (نقلاً عن Repetto, 1997).

من هذا التعبير البيانى، يتضح أنه بزيادة الجرعة يتبعه زيادة التأثير وهكذا حتى الوصول إلى مرحلة الجرعة القصوى [(Maximum dose, (MD)] والتى يقابلها ظهور أقصى تأثير. وفى بعض الأحيان، فإن درجة الارتباط بين الجرعة والتأثير تتأرجح، مما يجعلها تأخذ الشكل البيانى المعروف باسم سيجمويد (Sigmoid) وذلك كما يوضحه الشكل (١ - ٤).



شكل (١-٤): يوضح الشكل البيانى سيجمويد والذى ينتج عن التمثيل النصف لوغاريتمى بين الجرعة والتأثير (نقلاً عن Repetto, 1997)

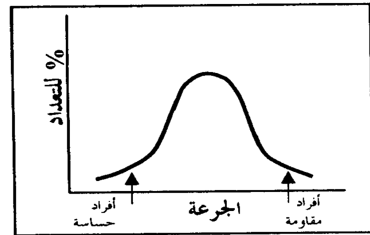
من جهة أخرى، عندما يكون التأثير الحادث قد تم تمثيله مقابل القيم اللوغاريتمية للجرعات، فإن الناتج من ذلك يكون عبارة عن خط مستقيم فى شكل انحدارى كما هو مبين بالشكل (١-٥).



شكل (١ -٥): يبين تمثيل العلاقة بين لوغاريتم الجرعة وبين التأثير والناتج هو خط انحدارى مستقيم (نقلاً عن Repetto, 1997).

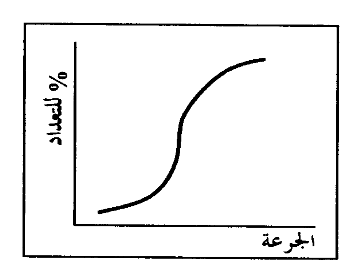
ومن أجل حساب العلاقة التى توضح [الجرعة-التأثير]، فإنه يجب أن تؤخذ البيانات من كمية كبيرة من الأفراد المختبرة (وهنا كلما زادت كمية الأفراد، كلما كان ذلك أفضل). من جهة أخرى، فكما هو معروف، فإذا تم اختبار قيمة محددة لجرعة معينة لأحد المركبات، وذلك على عشيرة كبيرة العدد، فإن استجابة الأفراد المكونة لتلك العشيرة لا تكون متشابهة، وبالتالى لا تُبدى نفس التأثير. وللتعبير عن ذلك التأثير، فإنه عادة ما يُسمى باسم [استجابة (Response)] معبراً عنها بالنسبة المئوية للعشيرة التى تم معاملتها بتلك الجرعة والتى أظهرت التأثير الحادث. من هنا، يمكن الحصول على منحنيات [الجرعة-الاستجابة] والتى يمكن التعبير عنها بالمنحنى المشهور الذى يُطلق عليه اسم منحنى التوزيع الطبيعى.

وكما هو المعتاد، من حيث طبيعة أى عشيرة، فإنه يوجد دائماً اختلافات بين أفراد تلك العشيرة من حيث احتوائها على أفراد حساسة وأخرى ذات تحمل وأخرى ذات درجة مقاومة لفعل الجرعة المختبرة، وبالتالى، فإنه عندما يتم تمثيل عدد الأفراد المكون لهذه العشيرة من أجل تمثيل نفس التأثير الحادث نتيجة المعاملة بنفس مستوى الجرعة، فإن العلاقة الناتجة ستكون فى شكل منحنى يُسمى [جاوس (Gauss curve)] وذلك كما يوضحه الشكل (١ - ٦).



شكل (١ -٦): يبين منحنى جرعة الاستجابة الذى يوضح استجابة الأفراد الحساسة والمقاومة (نقلاً عن Repetto, 1997).

أيضاً فإنه فى حالة ما إذا تماثلت استجابة أفراد عشيرة ما لجرعة معينة وذلك بشكل مساوٍ لحاصل جمع أو تراكم لجميع الجرعات القليلة عن تلك التى تم إعطاؤها، فإنه فى هذه الحالة، يظهر المنحنى الموضح بالشكل (١-٧) والذى يُطلق عليه اسم منحنى الاستجابة التراكمية والذى يكون على هيئة خط سيجمويد.



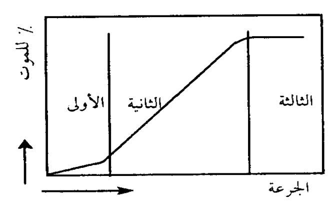
شكل (١-٧): يوضح منحنى الاستجابة المتراكمة (نقلاً عن Repetto, 1997).

من جميع هذه المنحنيات معاً، يلاحظ أنه من الممكن توضيح الاستجابة الناتجة من جرعة واحدة. ومن الناحية التطبيقية، فإن ذلك يمكن عمله وتمثيله بعدة طرق مختلفة، فعلى سبيل المثال، نموذج الضرر المفرد (معناه أن جرعة واحدة = تأثير) وهو من المفترض أن يتم الحصول منه على علاقة خطية تدل على أن الأفراد الذين تعاطوا جرعة ما واستطاعوا البقاء على قيد الحياة، فإن هؤلاء الأفراد سيكون لهم المقدرة على تحمل جرعة أقل. من جهة أخرى، فإنه إذا تم التعبير عن عدد الأفراد الميتة والذين استجابوا للفعل السام للمركب المختبر وذلك على صورة نسبة مئوية للموت بدلاً من العدد المطلق للأفراد الميتة وذلك مقابل القيم المطلقة للجرعات، فإن ذلك ينتج عنه منحنى يُسمى بالمنحنى التكرارى المتجمع (شكل ١ـ ٨) والذى يتميز بأنه مقسم إلى ثلاث مراحل:

الأولى: زيادة الجرعات لا تقابلها زيادة مماثلة فى النسبة المئوية للموت.

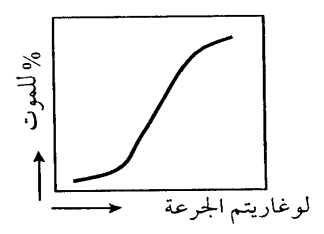
الثانية: تزداد النسبة المئوية للموت بزيادة الجرعة وذلك بدرجة ملحوظة.

الثالثة: زيادة الجرعة لا تقابلها أى زيادة فى النسبة المئوية للموت.



شكل (١-٨): يبين المنحنى التكرارى المتجمع.

بتحويل قيم الجرعات إلى ما يقابلها من قيم لوغاريتمية وكذلك عدد الأفراد الميتة إلى نسبة مئوية للموت، فإن المنحنى الناتج يصبح ممثلاً لمنحنى التوزيعى الطبيعى وكذلك للمنحنى التكرارى المتجمع والذى لا يبلغ نسبة (١٠٠ ٪) أو صفر ٪ إلا فى درجة الما لانهاية (∞) ولذلك يسمى هذا المنحنى باسم المنحنى التكرارى الطبيعى المتماثل. وبالنظر إلى شكل ذلك المنحنى كما هو موضح بالشكل التالى، نجد أنه يقترب شكله من الخط المستقيم وبالتالى نشأت فكرة إمكانية تحويل النتائج المتحصل عليها من تجارب السمية إلى خط مستقيم يسهل على القائم بالعمل فى مجال تقييم السمية على استنتاج أكبر قدر من المعلومات التى يوفرها ذلك الخط المعبر عن فعل المركب المختبر تجاه مجموعة من الأفراد التى تعرضت لفعل ذلك المركب (شكل ١-٩).



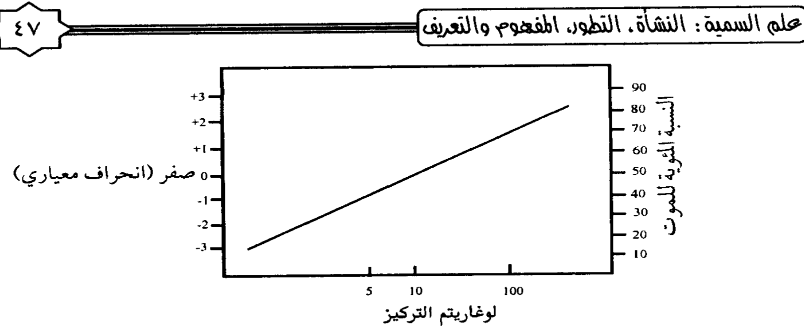
شكل (١-٩): يبين المنحنى التكرارى الطبيعى المتماثل (Normal Segmoid Curve)

٥- تحويل منحنى السمية إلى خط مستقيم:

حيث إن المرحلة الثانية من المنحنى السابق تمثل أكبر مجموعة من الأفراد التى تتماثل فى درجة استجابتها للمركب المختبر، أى تكون تلك المنطقة حول الجرعة أو التركيز الكافى لقتل ٥٠ ٪ من أفراد المجموعة المعرضة للمركب، وبذلك يكون المنحنى أكثر حساسية للتغير فى الجرعة أو التركيز حول هذه القيمة. وقد يكون هذا هو السبب فى اختيار قيمة الجرعة القاتلة أو التركيز القاتل لنصف أفراد المجموعة المختبرة (LC_{50}) أو قيمة الجرعة القاتلة النصفية (LD_{50})، كأساس للمقارنة فى تجارب التقييم الحيوى. وحيث إن تقدير تلك القيم من المنحنى التكرارى المتجمع يكون على وجه التقريب، كما يصعب تقدير درجة ميل المنحنى، أو تقدير نسبة الأفراد التى تقتل بتركيزات لم تستعمل فى التجربة، لذلك كان لابد من تحويل منحنى السيجمويد إلى خط مستقيم وهو ما يُطلق عليه خط الانحدار (Regression Line).

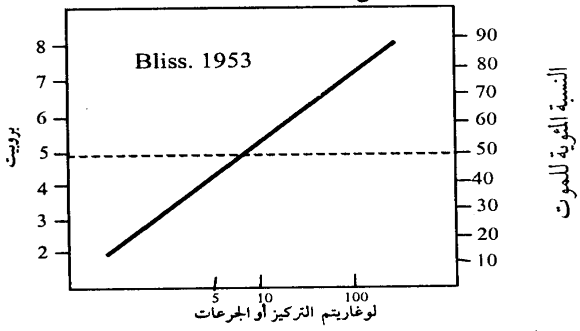
مما سبق يتضح ضرورة تحويل منحنى السيجمويد الذى يظهر على أنه على شكل حرف (S) إلى خط مستقيم وهو ما يمثل استجابة معظم الأفراد التى تمثل الجزء من الخط المستقيم من المنحنى والتى تمثلها المرحلة الثانية. وإذا استعملت وحدات الانحراف المعيارى لتقدير الاستجابة، فإن كل وحدة انحراف معيارى ستمثل نسبة من الأفراد، هذه النسبة ستزداد حول المتوسط وستقل فى كلا الاتجاهين. أى أن استعمال وحدات الانحراف المعيارى سيعادل الجرعة المقابلة أو التركيز المقابل لاستجابة غالبية الأفراد حول متوسط قيمة جرعة أو تركيز المركب وبالتالى سيحدث شد أو فرد للمنحنى بحيث يصبح فى صورة خط مستقيم.

وقد كان العالم (Gaddum, 1933) أول من قام بمحاولة تحويل المنحنى إلى خط مستقيم، وذلك باستعماله لوحدات الانحراف المعيارى للتعبير عن النسبة المئوية للاستجابة (نسبة الموت)، حيث قام برسم العلاقة بين الاستجابة معبراً عنها بوحدات الانحراف المعيارى ولوغاريتم التركيز وبذلك حصل على خط مستقيم كما بالشكل (١-١٠).



شكل (١-١٠): يوضح الخط المستقيم الانحدارى الذى يربط بين قيم النسب المئوية للموت وبين قيم الانحراف المعيارى وذلك فى مقابل لوغاريتم التركيز أو الجرعة.

من جهة أخرى، فإن وحدات الانحراف المعيارى إما أن تكون سالبة أو تساوى صفراً أو تكون موجبة. ومن البديهى أنه لا توجد درجة استجابة سالبة، ولذلك قام العالم (Bliss, 1953) بإضافة العدد ٥ لجميع قيم الانحراف المعيارى وبذلك تحولت جميعها إلى قيم موجبة، وأطلق على هذه القيم المعدلة اسم وحدات الاحتمال (Probability units) أو البروبيت (Probit). وعند رسم العلاقة التى تمثل درجات الاستجابة على مقياس بروبيت والتركيزات أو الجرعات على مقياس لوغاريتمى، تظهر العلاقة فى صورة خط مستقيم أو خط انحدار أو كما يُطلق عليه خط لوغاريتم الجرعة - الاحتمال (Log - Dose - Probit Line) أو (L.D.P Line) وذلك كما يوضحه الشكل (١-١١).

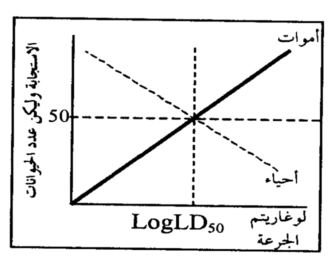


شكل (١-١١): يبين خط السمية الذى يمثل العلاقة التى تمثل درجات الاستجابة (٪ للموت) على مقياس بروبيت والتركيزات أو الجرعات على مقياس لوغاريتمى

ولتسهيل رسم هذا الخط، فقد تم تصميم جداول لتحويل نسب الوفاة إلى وحدات

احتمال. وتلا ذلك طبع وبيع أوراق بيانية ذات مقياس لوغاريتمى أفقى تُسمى بأوراق لوغاريتم - بروبيت (Log - Probit paper) وفيها يقسم المحور السينى إلى وحدات لوغاريتمية والمحور الصادى إلى وحدات بروبيت من جهة والنسبة المئوية للموت من الجهة الأخرى. وذلك حتى يمكن رصد نتائج الاختبارات مباشرة على مثل هذه الأوراق ودون حساب وحدات البروبيت المقابلة للنسبة المئوية للموت. هذا الورق تم تقسيمه إلى دورات (عادة ما تكون ثلاث دورات). وعلى أية حال، فإنه للحصول على المزيد من التفاصيل، فإنه يمكن الرجوع إلى ما نشره العالمان (زيدان هندى عبد الحميد و محمد إبراهيم عبد المجيد، ١٩٨٨) للتعرف على الخطوات العملية بصورة تفصيلية على كيفية التعبير البيانى عن نتائج اختبارات السمية بالاستعانة بجداول تحويل قيم التركيزات أو الجرعات المختبرة إلى ما يقابلها من وحدات بروبيت.

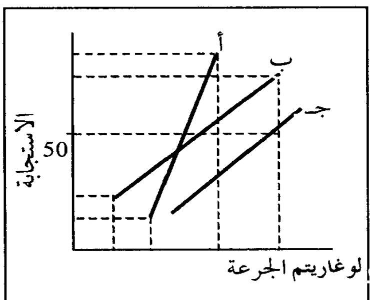
وبصورة أكثر وضوحاً، نجد أن عدد الحيوانات المستخدمة فى التجربة والتى يتم فيها التعبير عن الجرعات المعطاة على المحور السينى (والذى يمكن تمثيله على أساس اختيار الجرعات كالآتى ٢، ٤، ٨، ١٦، ٣٢) بحيث تكون الجرعات فى شكل متوالية هندسية، الأمر الذى ينتج عنه أن تكون قيم لوغاريتم تلك الجرعات يحدث لها الازدياد المتماثل، فتكون (٠,٣٠١٠، ٠,٦٠٢٠٦، ٠,٩٠٣٠٩، ١,٢٠٤١٢ على التوالى). بناءً عليه، فإنه بتمثيل عدد الحيوانات الميتة أو التى ما زالت على قيد الحياة (على المحور الصادى) مقابل كل جرعة معطاة، فيكون الناتج من هذه العلاقة عبارة عن خطين، التقاطع بينهما يماثل قيمة الجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) وذلك كما يوضحه الشكل (١-١٢).



شكل (١-١٢): يوضح الطريقة البيانية لحساب قيمة الجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) (نقلاً عن Repetto, 1997).

من جهة أخرى، فإن التمثيل البيانى فى شكل علاقة نصف لوغاريتمية فيما بين الجرعة

والتأثير وكذلك ما بين الجرعة والاستجابة، فإن ذلك يُتيح لنا معرفة سمية المادة المختبرة وذلك بداية من قيمة الميل الناتج عن الخط المستقيم الذى يُمثل أى من تلك العلاقتين والذى كلما كانت قيمته أقرب ما تكون للوضع الرأسى، فإن ذلك معناه حدوث زيادة كبيرة فى الاستجابة للفروق بين الجرعات وهذا الذى يدل على أن المادة تكون أكثر سمية [مادة (أ) بشكل (١-١٣)]، وهذا بالطبع بالأخذ فى الاعتبار أن تتبع نفس طريقة الإعطاء للمركب المختبر. أما فى حالة الخطوط المستقيمة والمتوازية، فإن الخط الذى تُستنتج منه قيمة جرعة مميتة نصفية أقل يكون ممثلاً للمادة الأكثر خطورة أو أكثر سمية [كما هو الحال فى المادة (ب) بشكل (١-١٣)].



شكل (١-١٣): يبين العلاقة التى توضح أنه بزيادة درجة الميل، كلما دل ذلك على زيادة سمية المادة المختبرة. أيضاً، كلما اتجه الخط جهة اليسار، وبالتالى يُستدل منه على قيمة جرعة مميتة نصفية أقل، فإن ذلك يدل على شدة السمية (نقلاً عن Repetto, 1997).

وللتسهيل على الباحثين فى ذلك المجال، فقد أمكن طباعة ورق تقسيم بيانى يربط ما بين النسب المئوية للاستجابة وبين قيم البروبيت وبين قيم الجرعات التى تم تقسيمها بيانياً بشكل لوغاريتمى وهذا الورق متاح تجارياً ومعروف باسم ورق البروبيت. إضافة إلى ذلك، فقد تم تصميم تلك الجزيئية المهمة على هيئة برامج كمبيوتر متخصصة بأداء العمليات الإحصائية مما يوفر الكثير من الجهد والوقت وبالتالى ما يكون على الباحث إلا أن يقوم بإدخال البيانات الخاصة بكل من قيم الجرعات التى تم تطبيقها على الحيوانات وكذلك قيم النسب المئوية للإستجابة التى تم التحصل عليها سواءً فى صورة موت أو تثبيط إلى غير ذلك

من استجابات يمكن قياسها كمياً. وبناءً على قدر من المعلومات عن عدد الحيوانات المستخدمة فى التجربة أو عدد المكررات، فإنه تلك البرامج يمكنها رسم خطوط السمية المعبرة عن طبيعة فعل المركبات المختبرة ومن ثم يمكن الحصول على جميع البيانات المتعلقة بالتأثيرات السامة وما يقابلها من قيم إحصائية، مثل درجة الانحدار ودرجة الميل لخط السمية وجميع قيم السمية التى يحتويها خط السمية.

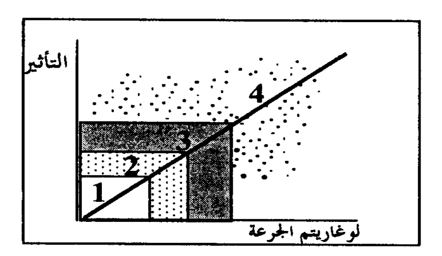
من جهة أخرى، فقد أمكن استغلال طبيعة العلاقات البيانية الناتجة عن الفعل السام وعلاقة ذلك بتأثير الأدوية الناتجة عن جرعاتها. وفى هذا المجال، نجد (كما فى الشكل ١-١٤) عديد من المساحات البيانية الممثلة لتأثير الدواء المختبر بشكل متوافق مع مستوى الجرعة. وعموماً، فقد أمكن تقسيم تلك المساحات إلى أربع مناطق كالآتى:

١- عدم حدوث تأثير واضح سواءً بالموجب أو بالسالب.

٢- منطقة التطبيق العلاجى.

٣- تأثيرات سامة مؤقتة وعكسية.

٤- تأثيرات سامة عكسية.

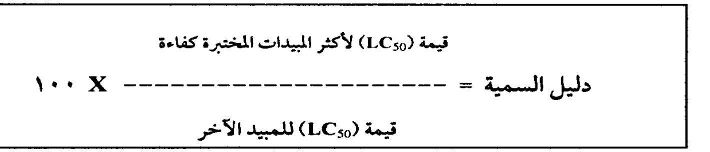


شكل (١-١٤): يوضح المناطق الأربعة التى تشملها علاقة الجرعة بالتأثير (نقلاً عن Repetto, 1997).

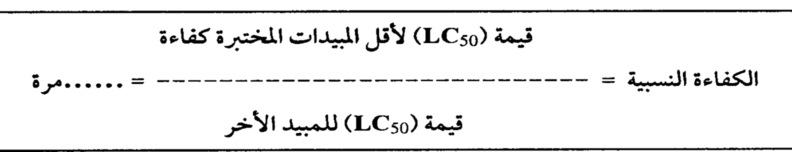
٦- رسم خط السمية وخواصه والدلالات التى تُستنتج منه:

يمكن رسم خط السمية بمجرد النظر وذلك عن طريق رسم الخط الذى يتوسط جميع النقط الموقعة ويستحسن أن يمر بمعظمها أو فى وسطها خاصة تلك التى تمثل نسب موت

تتراوح ما بين ٢٠ ٪ إلى ٨٠ ٪ وذلك لأن النقط التى تقع فى هذه المنطقة تمثل عدداً أكبر من الأفراد بالمقارنة بتلك التى تقع فى مستوى أقل من ٢٠ ٪ أو أعلى من ٨٠ ٪. ومن أكثر الدلالات التى يمكن استنتاجها من خط السمية تلك المتعلقة بتقدير قيمة LD_{50} أو (LC_{50}) (وهى عبارة عن الجرعة أو التركيـز الكافى من المبيـد لقتل ٥٠ ٪ من الأفراد المعرضة له) وهى نفس القيم التى يتم استنتاجها بيانياً من دراسات التقييم الحيوى لكفاءة مبيد ما أو مجموعة من المبيدات على الكائنات الحية مجال الاختبار مثل الحشرات. وهذه القيمة مهمة جداً فى تقدير درجة حساسية السلالة المختبرة. كما تفيد فى مقارنة سمية مجموعة مختلفة من المركبات على نوع معين من الحشرات. أو مقارنة حساسية سلالات مختلفة لمبيد معين. وعند تقييم كفاءة مجموعة من المبيدات ضد آفة ما فإنه يتم حساب قيمة تسمى دليل السمية (Toxicity Index) وفقاً للمعادلة التالية:



مع إعطاء أفضل مبيد [له أصغر قيمة (LC_{50})] درجة ١٠٠ وتأخذ المبيدات الحشرية الأخرى درجات أقل من ١٠٠ بالنسبة لقيم (LC_{50}) لها كذلك، يمكن مقارنة كفاءة المبيدات الحشرية بعضها ببعض بتقدير الكفاءة النسبية (Relative Potency) ويعبر عنها بعدد مرات (Folds) كفاءة المركب بالمقارنة بأقل مركب يُحدث تأثيراً ساماً [له أعلى قيمة (LC_{50})].



هذا ويجب معرفة أنه كلما اتجه خط السمية جهة اليسار كلما دل ذلك على زيادة سمية المركب المختبر، بينما كلما اتجه خط السمية جهة اليمين دل ذلك على قلة السمية. أيضاً، إذا تحرك خط السمية لنفس المركب إلى اليمين دل ذلك على قلة حساسية الأفراد المختبرة أى

مقاومة الأفراد لفعل المركب المختبر. أما إذا تحرك خط السمية إلى جهة اليسار دل ذلك على حساسية الأفراد تجاه ذلك المركب.

وفيما يتعلق بأهمية قيمة ميل خط السمية، فإن الميل يفيد فى معرفة درجة تماثل الأفراد المختبرة من حيث استجابتها للمبيد أو المادة السامة المختبرة. وكلما كانت الأفراد أكثر تماثلاً فى حساسيتها أو مقاومتها للمبيد، زاد ميل الخط، وكان أكثر انحداراً (Steepness). وكلما كانت الأفراد أقل تماثلاً فى استجابتها للمبيد، قل ميل الخط وكان أكثر أفقية (Flatness). وميل الخط مهم جداً فى معرفة موقف السلالة من حيث مقاومتها للمبيد، والتنبؤ بظهور المقاومة، والتفرقة بين التحمل الفائق والمقاومة. وتماثل ميل الخطوط يدل على تماثل طريقة الفعل السام. وعموماً فمن الممكن حساب قيمة ميل خط السمية من المعادلة التالية:

الفرق بين وحدات البروبيت المقابلة

الميل = ---------------------------------------

الفرق بين وحدات لوغاريتم التركيز أو الجرعات المجاورة

٧- مفهوم قوة إحداث الفعل السام:

تم وضع مصطلح [فاعلية إحداث السمية (Potential Toxicity, pT)] بواسطة العالمان (Luchey and Vengopal, 1977) من أجل محاولة وضع معيار أو مقياس لتقييم سمية المواد السامة بشكل كمى وأكثر دقة. ولتعريف أو تحديد معنوية (pT)، فهى عبارة عن مقلوب اللوغاريتم (للأساس ١٠) وذلك للجرعة المعطاة من المادة المختبرة لحيوان التجارب (معبراً عنها بالمول/ كيلوجرام من وزن الحيوان) وذلك لتعطى تأثيراً معيناً. بمعنى آخر، فإن [$pT = -\log T$]، حيث تكون (T) عبارة عن الجرعة بالمول، وبالتالى، يمكن حساب قيمة (pT) بداية من الجرعة المعطاة بصورة مليجرام/ كيلوجرام من وزن الحيوان وذلك عندما يتم معرفة الوزن الجزيئى للمادة المحتبرة. ولتوضيح ذلك، فقد أمكن إجراء ترتيب لبعض المواد السامة تبعاً لسميتها ترتيباً تنازلياً (من الأكثر سمية وحتى الأقل سمية) وذلك بالاستعانة بكل من قيم الجرعات المميتة النصفية (LD_{50}) التى تم استنتاجها لتلك المواد وأيضاً بمعرفة الوزن الجزيئى لها وبالتالى أمكن حساب فاعليتها لإحداث السمية

وذلك من خلال قسمة قيمة الجرعة المميتة النصفية المعبر عنها بالمليجرام لكل كيلوجرام على الوزن الجزيئي للمادة ، وبقسمة الناتج على رقم ١٠٠٠ فإن الناتج من ذلك يكون معبرًا عن كمية الجرعة من المادة السامة بالمول لكل كيلوجرام من وزن الحيوان . وبإيجاد قيمة لوغاريتم الجرعة السامة بالمول فيكون الناتج هو قيمة PT . وهذا ما يوضحه الجدول (١-٢).

جدول (١-٢): يوضح الترتيب التنازلي لبعض المواد السامة تبعاً لقيم فاعليتها السامة التى تم استنتاجها من قيم الجرعات المميتة النصفية (LD_{50}) لتلك المواد السامة والتى تم اختبارها بالحقن البريتونى فى فئران التجارب.

Toxic agent	Molecular weight	mg/Kg	mol/Kg	Toxicity (pT)
Botulin	1000000	3.2 x 10⁻	3.20 x	15.49
Botulin	900000	1.14 x	1.27 x	14.90
Botulin	165000	8.08 x	4.90 x	14.31
Botulin	350	5.68 x	1.62 x	13.79
Saxitoxi	372	3.4 x 10⁻	9.14 x	8.04
Actino	1.256	0.7	5.58 x	6.25
Estrichn	334.4	0.98	2.93 x	5.53
Roteno	394.5	2.8	7.10 x	5.15
$HgCl_2$	271.5	5	1.84 x	4.74
Parathio	291.3	5.5	1.89 x	4.74
NaH_2As	163.9	9	5.49 x	4.26
HCN	27	3	1.11 x	3.95
Strypto	581.6	610	1.05 x	2.98
Tetracy	480.9	650	1.35 x	2.87
Aspirin	180.2	495	2.75 x	2.56
$CdCl_2$	183.3	1.350	7.36 x	2.13
CCl_4	153.8	4.620	3.00 x	1.52
NaCl	58.4	2.600	4.45 x	1.35

Source: Luckey and Venugopal, 1977. *J. Toxicol. Environ. Health* 2: 633.

وعموماً، فإنه لتقييم علاقة [الجرعة - التأثير] فإنه يتم استخدام اللوغاريتم، لأنه من المعروف أن تأثير أى مركب يكون أكثر تناسباً مع قيمة لوغاريتم الجرعة أكثر من تعبيرها بشكل جبرى. من هنا تم ملاحظة أن مفهوم فاعلية السمية (pT) هو الأكثر تطبيقاً لأى نوع من التأثير (بشرط أن يكون تأثيراً محسوساً أو ملموساً مثل سيولة اللعاب، التأثير الطفرى.... إلى غير ذلك) وهذا من أجل الوصول إلى درجة الموت معبراً عن ذلك بقيمة (pT_{25})، (pT_{50})...إلى غير ذلك من قيم.

من هنا تظهر أهمية مفهوم (pT) من حيث قيمة استخدام الوزن الجزيئى للمادة السامة، من حيث قدرته على توضيح ميكانيكيات إحداث المادة السامة لفعلها السام وذلك بصورة كمية، الأمر الذى معه قد أمكن إثبات علاقة مباشرة فيما بين عدد الذرات أو الأيونات من المادة المختبرة الموجودة بداخل جسم الكائن الحى وبين تأثيرها الصيدلانى الديناميكى. ومن خلال ما وجده العالمان (Luchey and Vengopal, 1977)، فقد تمكنوا من إثبات البراهين التى تدل على الجانب المنطقى لنظريتهم. فيُلاحظ أنه بمقارنة قيمة السمية المعبر عنها بالجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) والتى تم استنتاجها من الحقن البريتونى للفئران، لكل من مادتى كلوريد البريليوم وكلوريد الثاليوم، فيُلاحظ أن المادة الأولى كانت أكثر سمية بمقدار (١,٦) من المادة الثانية، لكن إذا ما تم حساب كمية الكاتيونات لهذه الأملاح، سوف يلاحظ أن كمية الجرعة المميتة، معبراً عنها بالمليجرام/ كيلوجرام لمعدن البريليوم ستكون أكثر منها بحوالى ١٠ مرات من معدن الثاليوم.

من جهة أخرى، إذا ما تمت المقارنة ما بين سمية نفس تلك المعادن ولكن فى صورة خلات، فإن خلات البريليوم قد أظهرت انخفاض سميتها بمقدار ١٠ مرات من خلات الثاليوم، لكن بحساب ما يقابل ذلك من كاتيونات، فإن سمية كل من المعدنين، سيكونوا بشكل متشابه. وهذا بالطبع غير منطقى بل ويكون منافياً لما تم حسابه واستعراضه سابقاً. مع ذلك، فإذا ما تم التعبير عن قيم الجرعات المميتة لنفس تلك المعادن معبراً عنها بالمول/ كجم، فإنه بمقارنة صورة الملح الكلورينى لكل منهما، نجد أن الثاليوم سيكون أكثر من البريليوم بمقدار(٢,٥) مرة ولكن إذا ما تم مقارنة الجرعة المميتة لكلا المعدنين فى

صورة الخلات، فإن الثاليوم سيكون هو الأكثر سمية بمقدار(٢٢) مرة من البريليوم. ولذلك، فإذا ما تم حساب القيم المقابلة لفاعلية السمية (pT) لكلا المعدنين، سيلاحظ أنه لا يوجد اختلاف كبير فى الأرقام المعبرة عن سميتها مما لا يتداخل مع ترتيب ودرجة أى منهما.

٨- سمية المواد الطبيعية:

بصفة دائمة وبشكل متكرر، نجد أن طبيعة الإعلانات عن بعض الأدوية أو مستحضرات التجميل أو بعض المواد الغذائية... إلى غير ذلك من المنتجات يُلاحظ أنه يتم تقديم تلك المنتجات على أنها مواد طبيعية بشكل مطلق وأنها فى غاية الأمان، من حيث كونها منتجات طبيعية، فإنها تكون أكثر أماناً للصحة، مما يوحى بأنها تصبح آمنة بشكل مطلق. ذلك النوع من التأكيد على أن المنتج الطبيعى يُستدل منه على أن كلمة طبيعى يُشار إلى أنه صحى. وهنا يجب التأكيد على أن ذلك يمكن اعتباره نوعاً من الخداع حيث إن هناك العديد من المواد طبيعية المنشأ ولكنها شديدة السمية خاصة تلك التى ترجع إلى أصل بيولوجى من حيث إنتاجها بفعل الكائنات الحية الدقيقة مثل البكتريا وبعض الفطريات وما يتم إنتاجه من سموم بكتيرية وفطرية.

٩- منشأ حالات التسمم:

المقصود بكلمة المنشأ هنا، هو السبب الذى يتضمن عمليات البحث ومعرفة المصدر المؤدى لحدوث حالة تسمم ما. بناءً على ذلك، فإنه لتقسيم حالات التسمم، كان من المهم الأخذ فى الاعتبار إذا ما كانت حالة التسمم نفسها قد حدثت بشكل مقصود أم بشكل عفوى وتلقائى. بمعنى آخر، هل كان الكائن الحى المستهدف له الرغبة فى حدوث حالة التسمم (تعرض مهنى أو انتحار على سبيل المثال) أم أن حالة التسمم ظهرت بشكل اعتراضى (حادثة ما أو جريمة). من أجل ذلك، فقد تم تقسيم حالات التسمم بصورة عامة إلى قسمين أساسيين وذلك كما يوضحه الشكل (١-١٥).

تسمم عرضي	**تسمم بيئي:** تلوث الهواء بأكاسيد الكبريت، أكاسيد النيتروجين، أكاسيد الرصاص، المبيدات، المركبات الهيدروكربونية عديدة الحلقات. تلوث الماء بالزيوت البترولية والمواد الكيميائية المختلفة . **تسمم من خلال بعض المهن:** أعمال الدهانات، أعمال التنقيب عن البترول، المناجم، أعمال السباكة، أعمال الأفران، أعمال المواد الكيميائية والصيدلانية . **تسمم بالأدوية:** وذلك من خلال خطأ في تناول الدواء المطلوب أو خطأ في تناول العبوة أو خطأ في اختيار صورة المستحضر أو خطأ في تقدير الجرعة المطلوب تناولها أو حدوث تفاعلات غير مرغوبة أو عدم تحمل الدواء . **تسمم غذائي:** وذلك من خلال غذاء مسمم مثل الأسماك أو بعض الخضروات أو من خلال عبوات الحفظ المصنوعة من الرصاص أو البلاستيك أو من خلال تلوث الغذاء بكائنات دقيقة ضارة تعمل على إفراز توكسينات مثل الأفلاتوكسين . كذلك قد يكون التسمم بسبب احتواء الغذاء على مواد كيميائية مثل المبيدات أو الهرمونات أو مواد الحفظ سواءً المسموح بها أو المغشوشة .
	تسمم بالمنـــزل: وذلك من خلال حوادث الأطفال وتناولهم لمواد خطرة مثل المبيدات أو الأدوية أو أغذية ملوثة بتوكسينات .
تسمم مقصود	**تسمم من خلال حوادث القتل والانتحار والاجهاض وكذلك الحروب الكيميائية والبيولوجية .** **تسمم الأشخاص المدمنين من خلال تعاطي المخدرات والمسكرات بأنواعها .** **تسمم من خلال استخدام المنشطات بأنواعها .**

شكل (١-١٥): يبين تقسيم حالات التسمم تبعاً لمنشأها أو مسبباتها (نقلاً عن Repetto, 1997).

فى **القسم الأول**، نجد أنه يشتمل على **حالات التسمم العرضية**، حيث يكون من الممكن التمييز بين حالات التسمم البيئى والمهنى والدوائى والغذائى والمنـزلى. فى حالة التسمم الناشئ عن التلوث البيئى لأحد المكونات البيئية (هواء – ماء – تربة)، فإن منشأ وسبب التسمم هنا يرجع إلى وجود الشكل الوبائى أو الانتشارى لحالات التسمم عندما يتم تفريغ المنتجات الكيميائية إلى البيئة. على سبيل المثال، أكاسيد الكبريت أو أكاسيد النيتروجين، نجد أن كلاً منها له صفة الوجود بشكل دائم فى البلاد النامية والتى تعتمد على استهلاك المواد البترولية كمصدر للطاقة من خلال احتراق الوقود. بناءً على ذلك، فقد تم إثبات أن تلك الأكاسيد لها تأثيرات مهيجة بشكل قوى على الجلد والأنسجة المخاطية الموجودة بالعين والجهاز التنفسى. علاوة على ذلك، فإنه بتفاعل تلك الأكاسيد (وهى فى

حالتها الغازية) مع بخار الماء الموجود بالطبقات العليا من الغلاف الجوى، فإن نتيجة ذلك يتمثل فى أن تكون المياه المكونة للأمطار فى تلك المنطقة تكون أمطاراً حمضية التى تضر بالنباتات الخضراء وأيضاً بالأشكال التركيبية مثل الكبارى والمبانى والآثار.

ومن الأمثلة التطبيقية على ذلك، وجد أنه فى حالة مواتير الاحتراق التى تعتمد فكرة عملها على استهلاك واحتراق الوقود الهيدروكربونى المضاف إليه مادة الرصاص رباعى الإيثيل (tetraethyl lead) كمادة مضادة للانفجار (Antidetonate)، فإن ناتج الاحتراق لهذا النوع من الوقود هو أكسيد الرصاص وجسيمات دقيقة من المعدن والتى لها القدرة على أن تطفو بالهواء وتنتقل بالريح حتى تترسب أو يتم امتصاصها بالجسم من خلال ما يتم استنشاقه منها.

بناءً على ذلك، فإنه تبعاً للتأثيرات السلبية المَرَضية التى تم ملاحظتها على من يتعرضون للرصاص (سكان المدن)، قد أعطى نوعاً من التحذير على المستوى الدولى لتحديد استخدام تلك المادة الإضافية ليكون هناك وقود خالياً من الرصاص ومن نتج عن ذلك من استبدال تلك المادة بمادة أخرى وهى (manganesecyclopentanodiene tricarbonyl) والتى بدورها لم يتم إجراء الدراسات الكافية عليها من حيث ضررها البيئى وما قد تُسببه من تأثيرات سلبية على الإنسان.

أيضاً، نجد تقريباً أنه فى جميع أنواع الوقود الهيدروكربونى المشتق من المواد العضوية، فإن نتيجة الاحتراق ينتج عنه مركبات هيدروكربونية عديدة الحلقات على هيئة دخان لمادة القطران والذى يحتوى على بعض المواد المسرطنة مثل (3,4- benzopyrene). والدليل على ذلك، هو ما أثبتته دراسات علم الأوبئة عن الأمراض المنتشرة فيما بين الأشخاص المدخنين والعاملين بالأفران وكذلك بالأشخاص الذين يعيشون بالقرى التى تعتمد فى معيشتها على إستهلاك الأغذية المدخنة. من جهة أخرى، نجد المركبات التى تُستخدم فى الإنتاج الزراعى بهدف مكافحة الآفات الزراعية بأنواعها أو حتى فى مجالات الصحة العامة والمعروفة باسم مبيدات الآفات. فإن تلك المركبات أصبحت الآن تُشكل خطورة كأحد مصادر التسمم وذلك بسبب عدم الإدراك الكافى لدى المستهلكين لتلك المبيدات عن مدى ما قد تسببه من

أضرار صحية نتيجة أنها مواد سامة (على الرغم من أنها تكون متخصصة للقضاء على الحشرات أو الفطريات أو الحشائش أو القوارض... إلى غير ذلك).

وفى هذا الصدد، فقد لوحظ أن هناك العديد من المشاكل البيئية، خاصة المتعلقة بمياه الأنهار وما يحدث بها من حالات تسمم ناتجة عن عمليات التخلص من النفايات الصناعية (مثل صناعة الورق والصبغات والمنتجات السكرية) ومخلفات المعاملات الزراعية وما تحتويه من مبيدات وأسمدة. لذلك، يكون هذا سبباً فى ارتفاع نسبة موت الأسماك النهرية. وقد كان نتيجة ذلك، هو أن فريقاً من الخبراء الدوليين العاملين بالمنظمات الدولية مثل منظمة الصحة العالمية [World Health Organization, (WHO)] وغيرها عام ١٩٨٣، قد قاموا بالإعلان عن عدد ٧ مواد على أنها من أكثر المواد خطورة على البيئة. تلك المواد كانت : الكادميوم، ثانى أكسيد الكربون، الزئبق، أكاسيد النيتروجين، أكاسيد المركبات الكيميائية ذات النشاط الضوئى، أكاسيد الكبريت والرصاص. ظهرت بعد ذلك العديد من القوائم التى تشمل المركبات ذات التأثيرات السلبية والتى تبعاً لتلك التأثيرات تم تقسيم تلك القوائم إلى قائمة سوداء وأخرى رمادية (كدليل على درجة الخطورة). أيضاً أصبحت هناك قوائم بالمركبات المسرطنة، وهذا ما يوضحه الجدول (١-٣).

جدول (١-٣): القائمة السوداء والرمادية.

القائمة السوداء (*Black List*)
تشمل هذه القائمة المواد شديدة السمية والتى من أهم خصائصها الثبات العالى والتراكم الحيوى. ١- المركبات الهالوجينية العضوية والمواد التى من الممكن أن تعمل على تكوين هذه المركبات. ٢- المركبات الفوسفورية العضوية. ٣- مركبات القصدير العضوية. ٤- جميع المواد ذات النشاط المسرطن. ٥- الزئبق بجميع مركباته. ٦- الكادميوم بجميع مركباته. ٧- الرصاص. ٨- النيكل. ٩- الزيوت المعدنية الثابتة والهيدروكربونات البترولية. ١٠- المواد المخلقة الثابتة.
القائمة الرمادية (*Grey List*)
تشمل هذه القائمة المواد الأقل ضرراً من المواد المدرجة بالقائمة السوداء. ومن أمثلة تلك المواد المعادن التالية: الزنك، النحاس، الكروميوم، السيلينيوم، الزرنيخ، الأنتيمونيا، الموليبدينوم، التيتانيوم، القصدير، الباريوم، البريليوم، البورون، اليورانيوم، الفاناديوم، الكوبلت، الثاليوم، الثيلوريوم، الفضة. المبيدات التى لم يتم ذكرها بالقائمة السوداء. المواد ذات التأثير الضار على التذوق أو الرائحة. مركبات السيليكون العضوية السامة أو الثابتة أو المواد التى ينتج عنها هذه المركبات فى الماء باستثناء المواد الغير ضارة أو التى تتحول سريعاً فى الماء إلى مواد غير ضارة. المركبات الفوسفورية غير العضوية والفوسفور العنصرى. الزيوت المعدنية غير الثابتة والهيدروكربونات البترولية. مركبات السيانيد والفلوريد. بعض المواد ذات التأثير العكسى على توازن الأكسجين خاصة الأمونيا والنيتريت.

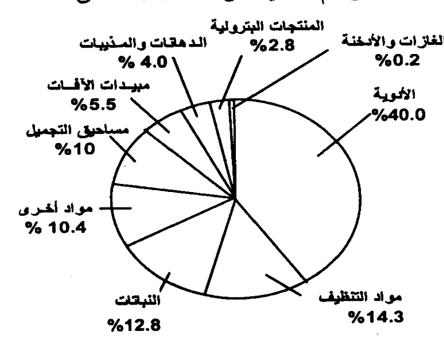
وفى حالات **التسمم المهنى** (كأحد أنواع التسمم البيئى)، فإنها عديدة ومتنوعة وتختلف عن بعضها تبعاً لطبيعة المهنة والتى ترتبط بدورها بنوعية المركبات التى يتعرض لها القائم بالعمل. فنجد مثلاً العاملين فى صناعة المبيدات، الصبغات، النسيج، الأدوية والمركبات الكيميائية بأشكالها المختلفة، الأمر الذى ينبغى معه إجراء عمليات الكشف الدورى على صحة هؤلاء العاملين بشكل حقيقى وفعال وليس مجرد إجراء روتينى. كذلك، فقد لوحظ مؤخراً أن هناك نوعية أخرى من الأشخاص الذين يُعانون من حالات التسمم المهنى وذلك مثل الكيميائيين والمهندسين بمواقع العمل التطبيقى والصيادلة وأطباء التخدير والباحثين بالمعامل، فقد تم اعتبارهم على أنهم ضحايا لحالات التسمم المهنى بسبب عدم اهتمامهم الكافى للقواعد المنظمة لتداول ما يتعرضون له من مركبات بهدف حمايتهم أثناء القيام بأعمالهم.

وفيما يتعلق **بالتسمم الدوائى**، فهو من أكثر حالات التسمم تكراراً، خاصة فيما بين الأطفال والتى تحدث نتيجة عدم الانتباه والحذر الكافى عن سلوكيات الأطفال وما يتناولونه. أما بالنسبة للبالغين، فإن منشأ هذه الحالات ترجع فى أساسها إلى العديد من الأخطاء أثناء تناول الجرعات أو نتيجة لحدوث تفاعلات بين الأدوية أو بين الأدوية ومركبات أخرى مثل المشروبات الكحولية والتدخين والمواد التنظيفية والمبيدات الحشرية.

أما بالنسبة **للتسمم الغذائى**، فهنا يجب الأخذ فى الاعتبار أن من أوائل مسببات التسمم الغذائى هو تناول مواد غذائية طبيعية المنشأ ولكنها سامة وذلك سواءً كانت ذات أصل نباتى أو حيوانى مثل بعض أنواع الأسماك المفرزة لمواد سامة (لحمايتها من مفترساتها). أيضاً، القواقع والتى أحياناً تعمل على إفراز بعض السموم بسبب ابتلاعها لبعض الهوام المائية السامة. من جهة أخرى، فإن المواد الغذائية المعلبة (خاصة معلبات معدنية)، تعمل على امتصاص المواد السامة من العبوة نفسها خاصة إذا ما كانت تلك العبوة قديمة أو قد تم تأكسدها، الأمر الذى ينتج تفاعلات تساعد على زيادة ذوبان المعدن. أيضاً بعض أنواع العبوات البلاستيكية (من النوع الردىء) وما قد نتج عن بعضها حالات تسمم نتيجة تناول زبدة مغلفة بأوراق بلاستيكية كانت تحتوى على متبقيات من مادة (Cresyl-Ortho-phosphate).

علاوة على ذلك، فقد يحدث التسمم الغذائى نتيجة التلوث الميكروبى للغذاء والذى يحدث على مرحلتين، الأولى، وهى احتواء الغذاء الملوث على سموم تم انتاجها بواسطة الكائنات الدقيقة [مثل السموم البوتيولينية والتى تفرزها بكتريا (*Clostridium botulinum*) وكذلك السموم الفطرية التى ينتجها فطر (*Aspergillus flavus*) وغير ذلك من سموم]. أما المرحلة الثانية من التلوث الغذائى بالميكروبات، هو حدوث تناول لغذاء ملوث بالكائنات الدقيقة نفسها والتى بنموها داخل جسم المستهلك، فإنها تعمل على إفراز العديد من السموم مثل التى تفرزها بعض أنواع (Staphylococcus) والسالمونيلا وكذلك (*Echirichia coli*).

هناك أيضاً نوع من التسمم والذى يُطلق عليه اسم **التسمم المنـزلى**. وهو الذى يُقصد به حالات التسمم التى تحدث بداخل مسكن المعيشة والتى تعتبر من أكثر الحالات تكْرارية بالدرجة التى تم استنتاج أن ٤/ ٥ المتأثرين بتلك النوعية من الحوادث كانوا من الأطفال، بينما كبار السن كانوا فى المقام الثانى. وفى هذه الحالات من التسمم، فغالباً ما تكون ناتجة عن تناول أو شرب سوائل تنظيفية أو سوء استخدام للأدوية أو تناول مبيدات الآفات بصورة غير مقصودة. وفى هذا المقام تجدر الإشارة إلى إحدى الإحصائيات التى تم إجراؤها عن معدلات تعرض الأطفال والتى تم التعبير عن نتيجتها بالشكل (١-١٦).



شكل (١-١٦): يوضح معدلات تعرض الأطفال (الأقل من ٥ سنوات) للمواد المختلفة

(نقلاً عن هيئة الغذاء والدواء الأمريكية، ١٩٨١).

أيضاً، يجب ألا نتجاهل حالات **التسمم بالمواد طبيعية المنشأ**، نتيجة تناول نباتات سامة أو الإصابة بلدغات بعض الحشرات (النمل أو شغالات نحل العسل أو الدبابير بكميات كبيرة) وبعض الأسماك أو الزواحف (الثعابين) أو بعض الحيوانات التابعة لمفصليات الأرجل (عقارب أو بعض أنواع العناكب) والتى تعمل على إفراز مواد سامة عبارة عن أحماض عضوية أو معقدات ببتيدية والتى بدخولها إلى جسم الثدييات تُحدث شعوراً بالألم الموضعى الشديد وقد يمتد تأثيرها ليشمل الجسم بأكمله وما قد تُحدثه من شلل عصبى أو تسمم للقلب وتغير فى معدل انقباضات الأوردة والشرايين أو التأثير على هيموجلوبين الدم بالدرجة التى قد تصل فى بعض الأحيان إلى الموت إذا لم يتم العلاج فى الوقت المناسب وبالطريقة السليمة .

أما فى **القسم الثانى** من حالات التسمم، فهو الذى يُقصد به حالات التسمم المقصودة والتى تحدث عن تعمد، كما فى حالات الانتحار أو بغرض تنفيذ جريمة ما. فعلى سبيل المثال، حالات التسمم الناتجة عن استخدام الغازات السامة فى الحروب (تلك الغازات تتنوع فى فعلها ما بين غازات مهيجة للجلد والأغشية المخاطية أو للجهاز التنفسى أو تلك المُحدثة لشلل الجهاز العصبى). وفى هذا المجال نذكر الأمثلة التالية:

* استخدام مواد كيميائية شديدة السمية لحالات الانتحار أو لعمليات الإجهاض للتخلص من الجنين.

* تناول العديد من الأفراد لبعض المركبات الكيميائية بهدف الحصول على المتعة أو للهروب من مشكلة ما أو تناول مواد معينة تعمل على زيادة النشاط الحيوى للجسم مما يزيد مقدرته لفترة زمنية محددة على زيادة معدلات العمل أو التحصيل الدراسى أو لزيادة معدل المجهود العضلى فى المجالات الرياضية أو حتى فى العلاقات الجنسية. وفى تلك الحالات الأخيرة، قد تُستخدم الهرمونات وبعض المركبات المنشطة والتى باستمرار تداولها يحدث خلل فى العديد من الوظائف الفسيولوجية الطبيعية للجسم مثل الخلل فى التوازن الهرمونى وكذلك بتوازن المركبات الناقلة للنبضات العصبية مما يؤثر على طبيعة توازن و وظيفة الجهاز العصبى.

* استخدام الأسلحة الكيميائية والبيولوجية، حيث إنه على مدار التاريخ، قد تم استخدام العديد من الطرق والمواد التى تُحدث تأثيرات سامة أو ممرضة بأشكال مختلفة فيما بين الأطراف المتحاربة. ومن أوائل المركبات التى تم استخدامها فى ذلك المجال، نجد الغازات السامة فى صورة أدخنة ناتجة عن حرق بعض النباتات أو الدهون الحيوانية أو الدخان الناتج عن احتراق مركبات معدنية معينة مع الكبريت أو الزرنيخ (وهى توصية ليوناردو دافينشى لجنود نابليون باستخدام القذائف المدخنة المحتوية على الزرنيخ). أيضاً، فقد قام هنود شمال وجنوب أمريكا بحرق النباتات التى قد سبق نقعها بدهون بعض الأسماك لينتج عن ذلك أدخنة ذات تأثيرات سامة. إضافة إلى ما سبق، فقد اعتمدت بعض الحروب قديماً على إجراء عمليات التلويث البيولوجى لمياه الأنهار والآبار.

وفى العصر الحديث (خاصة فى الحرب العالمية الأولى)، فقد بدأت عمليات التخليق الكيميائى لبعض المركبات السامة والتى تم تقسيمها تبعاً لخصائصها إلى أربع مجاميع كالآتى:

المجموعة الأولى، وتشمل:

* مواد سامة اختناقية، مثل التى تنساب من بعض مشتقات الكلور وأيضاً أول أكسيد الكربون.

* مواد سامة للأنسجة التنفسية: مثل غاز حامض الهيدروسيانيك.

* مواد التهابية: مثل غاز الخردل الكبريتى والنيتروجينى حيث تُسبب تهيجات فى الحوصلة الصفراوية وتقرحات واستسقاء لعديد من الأنسجة المخاطية الموجودة بالجهاز التنفسى. أيضاً فقد تم التعرف على أن المركبات الزرنيخية لها تأثير مشابه لما تُحدثه مركبات الخردل ولكنها أكثر فاعلية والتى من أجلها تم اكتشاف مضادات للتسمم بها وذلك مثل مركب [British Antilewisite, (BAL)] والذى تم استخدامه بعد ذلك على نطاق واسع لعلاج حالات التسمم بالمعادن وهذا ما سيأتى ذكره بشىء من التفصيل بالفصل الرابع من هذا الكتاب.

* مركبات سامة للجهاز العصبى: وذلك مثل الاسترات العضوية لحامض

الفوسفوريك والتى تُستخدم معظمها كمبيدات حشرية تندرج تحت مجموعة المركبات الفوسفورية العضوية والتى يعتمد فعلها على تثبيط لنشاط إنزيم الأسيتيل كولين إستريز بطريقة غير عكسية (irreversible). كذلك، مجموعة مركبات الكرباميت والتى لها نفس الفعل السام ولكن بطريقة عكسية (reversible).

المجموعة الثانية: وتشمل المركبات التعجيزية أو الإضعافية وذلك مثل:

* المواد المسيلة للدموع: مثل مركب كلوروأسيتوفينون Chloroacetophenone)) حيث له القدرة على إحداث تهيج موضعى للأنسجة المخاطية للعيون والجهاز التنفسى مما يتبعه حدوث أضرار بالغة بتلك الأنسجة.

* المواد المقيئة: وهى بعض مشتقات من الزرنيخ والأكاسيد المعدنية التى لها تأثير مقيئ للأشخاص الذين يتعرضون لها نتيجة إضرارها وإخلالها لتوازن الجهاز الهضمى.

المجموعة الثالثة: وتشمل المركبات التى تُستخدم كأسلحة بيولوجية ولكن بشكل غير مباشر حيث تُسبب الارتباك والتشويش. ومن أمثلة تلك المواد،

* المواد المدخنة: وهى مواد تعمل على تكوين ضباب أو دخان له القدرة على إعاقة الرؤية. ومن أمثلة تلك المواد بل ومن أشهرها، الفوسفور وكذلك رابع كلوريد السيليكون والتيتانيوم والتى تُنتج أكاسيد معدنية عند تحللها بفعل رطوبة الهواء الجوى. ومن هنا نشأت فكرة قنابل الدخان المحتوية على أكاسيد لعدة معادن مضاف إليها مادة مفجرة، وبالتالى، فإنه باستنشاق البلّورات الدقيقة المعدنية، فإن ذلك يعمل على إحداث الضرر بالأنسجة المكونة للجهاز التنفسى.

* المواد الحارقة: وتُستخدم فى صناعة القنابل الحرارية المحتوية على مركبات تتميز بأنها شديدة الالتهاب وسهولة الاحتراق. وقد كانت بداية مثل تلك المركبات هو خليط المولوتوف المحتوى على العديد من المواد مثل الجازولين والصابون. أيضاً من أشهر المواد المُحرقة، هى مادة النابالم المصنعة من صابون الألومنيوم.

* المواد السامة للنباتات: وهى مجموعة من المركبات يرجع فعلها أساساً إلى كونها

مبيدات للحشائش ومسقطات للأوراق. وقد تم استخدام تلك المركبات بهدف تدمير المساحات الخضراء من أجل التمكن من متابعة ورؤية الأعداء وأيضاً من القضاء على زراعات الماريجوانا. ومن الناحية الكيميائية، فإن البعض من تلك المركبات ينتمى إلى مجموعة المشتقات الكلورينية لخلات حمض الفينوكسى (2,4-D)) و حمض الفينوكسى بيوتيريك (٥ ,٤ ,٢-T) وهذه المواد لوحظ أنه من الممكن أن تحتوى أثناء تصنيعها على بعض الشوائب من مركبات الديوكسين (TCDD) والتى قد تنتج أيضاً من احتراق النباتات الجافة، مما يُزيد من خطورة التسمم، خاصة فيما يتعلق بالتأثير على نمو الأجنة.

المجموعة الرابعة: وتشمل بعض الأسلحة بيولوجية والتى تعتمد على استخدام مواد سامة طبيعية المنشأ مثل سموم البوتيولين أو من خلال نشر الجراثيم أو نشر بيئات من مزارع بكتريا الباسيلاس (*Pasteurella pestis* أو *Brucela melitensis* أو *B. antracis*) أو نشر الفيروسات مثل فيروسات الإنفلونزا وفيروسات الحمى الصفراء.

بناءً على ما سبق، فقد تم وضع العديد من النظم التشريعية المحلية والدولية من أجل منع أو تحديد أو تنظيم استخدام المواد السامة والتى اعتبرتها العديد من المنظمات الدولية على كونها من أسلحة الدمار الشامل وذلك على هيئة مجموعة من القوانين والتى تختلف فيها طبيعة العقوبة على استخدامها تبعاً لكل دولة. وفى هذا المجال، لا يخفى على أحد على مستوى العالم أجمع ما حدث فى العراق نتيجة امتلاكه أو الشكوك التى دارت حول امتلاكه لبعض الأنواع من هذه المواد السامة.

وعلى الرغم من كل ما سبق من استعراض مبسط عن سمية بعض المواد سواءً كانت طبيعية أو مخلقة، إلا أن هناك العديد من الحوادث أو الكوارث البشرية التى حدثت بفعل حوادث التسمم والتى نتجت عنها مئات الضحايا من القتلى والمصابين. وفيما يلى قائمة ملخصة على سبيل المثال وليس الحصر عن أشهر حالات التسمم التى حدثت على مدار القرن العشرين وذلك كما يوضحه الجدول (١-٤).

جدول (١-٤): يوضح قائمة بأشهر حوادث التسمم التى حدثت بأماكن متفرقة من العالم فى القرن العشرين (نقلاً عن Repetto, 1997).

الفترة الزمنية	المكان	الحادثة
١٩٢٩- ١٩٣١	الولايات المتحدة الأمريكية	تسمم عام لأكثر من ٢٠,٠٠٠ شخص بما عُرف بعد ذلك باسم (شلل جينبرا) وكان السبب هو مركب tricresol -O- phosphate الذى كان يستخدم فى تحضير مستخلص الجينبرا.
١٩٣٧	الولايات المتحدة الأمريكية	تم تسويق واستخدام مركب Sulphonilamide بتركيز ١٠ ٪ فى مذيب الإيثيلين جليكول من أجل علاج مرض التهاب البلعوم الذى تسببه أحد أنواع البكتريا من نوع *Streptococcus* وذلك دون إجراء دراسات تقييم درجة الأمان لهذا المركب. فقد تسبب ذلك المركب فى وفاة ١٠٧ أشخاص كان أغلبهم من الأطفال. بناءً عليه فقد قام المحتكر بالتصنيع بالانتحار.
١٩٥٣	اليابان(مدينة باهيا من جزيرة ميناماتا)	انتشار حالات الشلل للأعصاب الحركية المؤدى للموت والذى عُرف بمرض ميناماتا. فى تلك الحالة، فقد أصيب ١٦٩ شخصاً (تم تسجيلهم رسمياً) وأكثر من ١٢٠٠ شخص تم إصابتهم بدرجات متفاوتة. كان المسبب هو ميثيل الزئبق الذى تم تراكمه بالأسماك التى تعتبر الغذاء الرئيسي للشعب اليابانى. وكان مصدر وصول ذلك المركب المعدنى للأسماك هو تلوث مياه الأنهار بالمخلفات الصناعية للزئبق سواءً العضوية وغير العضوية والتى تم انتقالها من خلال القشريات البحرية فى صورة ميثيل الزئبق المحتوى على الكبريت. تلك القشريات قد تم تغذية الأسماك عليها وبالتالى تم تحويل المركب الأخير إلى زئبق الميثيل السام.
١٩٥٦	العراق	إنتشار لحالات تسمم على نطاق كبير كنتيجة لاستهلاك دقيق القمح الذى سبق معاملته بالمبيد الفطرى (ethylmercury-*p*-toluensulphonilide)
١٩٧١	العراق	تسمم ٦١٤٨ شخصاً نتج عنهم ٤٥٢ حالة وفاة نتيجة لتناول حبوب القمح التى سبق معاملتها بالمبيدات الفطرية الزئبقية العضوية.

الفترة الزمنية	المكان	الحادثة
١٩٥٩	المغرب	تسمم ٢٠٠٠ شخص بحالات من الشلل نتيجة استهلاك زيت طعام قد سبق غشه وخلطه بأحد المواد المستخدمة فى تشحيم الطائرات والذى كان يحتوى على خليط من مركبات الكريزول السامة وكانت بالتحديد (2,3 and 4-Cresil-*O*-phosphates).
١٩٦٠	هولندا	تم تسجيل ١٦٢٥٠ حالة تسمم بالرغم من أن عدد الحالات المتأثرة الفعلى كان يفوق ٥٠,٠٠٠ شخص وذلك كنتيجة للإصابة بمرض الزبدة وهو أحد أمراض الدم. وقد نشأ ذلك المرض كنتيجة لاستخدام أحد المواد الاستحلابية التجارية والمكونة من إستر لحمض الماليك والجليسرين وذلك فى صناعة السمن النباتى.
١٩٦٠	الولايات المتحدة الأمريكية	شوهدت حالات تسمم فى صورة شلل بسبب استهلاك الزبدة التى قد تم تغليفها بورق بلاستيك قد تم معاملته أثناء التصنيع بمادة (*O*-cresilphosphste) والذى قد تم امتصاصه بالزبدة.
١٩٦١	ألمانيا وبعض الدول الأوروبية	تم ولادة أكثر من ١٠,٠٠٠ طفل بتشوهات كبيرة فى الأطراف كنتيجة لتناول الأمهات فى الشهور الأولى للحمل (من الثالث وحتى السادس) لدواء طبى وهو الثاليدوميد وكان بغرض استخدامه مُسكن للألام. وقد أدت الكارثة إلى استنتاج أن حاجز المشيمة (كأحد الوسائل الدفاعية) لم تكن كافية، مما أدى إلى ضرورة إدخال دراسات تشوه الأجنة كجزء إجبارى فى إجرائه على الحيوانات المعملية من أجل الحصول على تشريع تداوله. الأمر الذى نتج عنه تقرير بتقليل تعرض السيدات أثناء الحمل إلى أى نوع من المواد الغريبة.
١٩٧١	الولايات المتحدة الأمريكية	تسجيل عدد هائل من ظهور حالات من أورام المهبل لفتيات تتراوح أعمارهن من ١٤ – ٢٢ سنةكانت أمهاتهن يتناولن عقاراً يُسمى [diethylestylbestrol (DES)] وذلك أثناء الشهور الثلاثة الأولى من الحمل.
١٩٧١.	جمهورية مصر العربية	ظهور العديد من حالات التسمم فى المزارعين وكذلك العديد من حالات الشلل فى النصف الخلفي لحيوانات الجاموس والأبقار بسبب

الفترة الزمنية	المكان	الحادثة
		مبيد الفوسفيل وما أحدثه من تأثير سمى عصبى متأخر.
١٩٧٠- ١٩٨٠	كوستاريكا	أكثر من ١٥٠٠ مزارع من الذين يقومون بزراعة الموز قد أصيبوا بالعُقم المستديم المصاحب بالصدمات النفسية بعد استخدامهم لمبيد النيماتودا [1,2-dibromo-3-chloropropane (DBCP)]. وقد تم إثبات ذلك من خلال العلاقة بين المرض وزمن التعرض للمبيد.
١٩٧٦	إيطاليا	تسمم أكثر من ٥٠٠٠ شخص فيما بين حالات خطيرة وحالات أخرى تم بها إجراء عمليات الإجهاض نتيجة لتسرب أحد مشتقات الدايوكسان (tetrachlorodibenzene-*p*- dioxine) من أحد مصانع الأدوية.
١٩٧٧	الهند	ظهور ٢٦٨,٠٠٠ حالة تسمم عصبى نتيجة لتناول واستهلاك دقيق لبعض البذور النباتية التى سبق معاملتها بالمبيد الفطرى (Hexachlorobenzene).
١٩٧٨	إسبانيا	حوالى ٢٠٠ حالة تسمم بينهم قد أدى إلى الوفاة وذلك نتيجة استهلاك مشروب النبيذ الذى سبق معاملته بزرنيخات الصوديوم بدلاً من سترات الصوديوم من أجل التغلب على الطعم الحامضى.
١٩٨١	إسبانيا	(أعراض التسمم بالزيت)، هذا ما تم تعريفه من جهة منظمة الصحة العالمية بعد تسجيل أكثر من ٢٤٣٩٦ حالة تسمم (بينهم ٥٨٤ حالة وفاة) بعد تناولهم لزيت قد تم استخلاصه من نبات اللّفت. ذلك الزيت قد سبق معاملته بأحد مشتقات الأنيلين أثناء عمليات الاستخلاص. وقد اشتملت أعراض التسمم على كل من الرئتين مروراً بالجلد وتنتهى بضمور العضلات.
١٩٨٤	الهند	مأساة بوبال، هذا ما تم تسمية ما حدث من حالات تسمم لأكثر من ٢٠٠,٠٠٠ شخص، بينهم ٢٠٠٠ حالة وفاة بسبب تسرب المركب (methylisocyanate) من أحد المصانع الخاصة بتصنيع الكيماويات الزراعية. وقد أُكتشف بعدها أن الغاز يُسبب تهيجات للأغشية المخاطية للعين والجهاز التنفسى نتيجة لتحلله وانفراد أيون السيانيد.

الفترة الزمنية	المكان	الحادثة
١٩٨٧	الأرجنتين (مدينة أولافاريا)	تسمم حاد لما يقرب من ٧٢٠ شخصاً قد تناولوا لحوماً مسروقة من الماشية التى قد سبق معاملتها بأحد المبيدات الزرنيخية (زرنيخات الصوديوم) من أجل حمايتها من الحشرات اللادغة.
١٩٩٢	أوروجواى	تم تسجيل ١١٨ حالة تسمم معوى وكلوى بعد تناول برومات البوتاسيوم كمادة إضافية (تزيد من اللون الأبيض) والتى كان يتم استخدامها فى المخابز ومحلات الحلوى.
١٩٩٢	إسبانيا (مدينة أليكانتى)	تسمم ١١٦ بينهم ٦ حالات وفاة وذلك من عمال أحد مصانع الأنسجة أثناء عمليات رش للصبغات بالمسدسات الهوائية. وقد كانت أعراض التسمم تتركز فى قصور بالعمليات التنفسية.

وعلى المستوى البيئى، فهناك من الأمثلة المأساوية الدالة على مدى تأثر وتسمم الأنظمة الأنظمة البيئية بالمنتجات الكيميائية التى دخلت البيئة عن طريق حوادث عرضية أو مقصودة. فإنه بغض النظر عن ما حدث بالأربعينيات ومازال يحدث حتى الآن من استخدام لبعض المبيدات الكلورونية العضوية ذات الثبات العالى بالمكونات البيئية حيث قد تصل فترة نصف العمر لبعض مركباتها إلى عشرات السنين (على الرغم من منع استخدامها دولياً)، فسوف يتم استعراض لما حدث فقط أثناء عام ١٩٨٦. فإنه على سبيل المثال، حدث بالمحمية الطبيعية لمقاطعة دونيانا بإسبانيا أنه قد مات أكثر من ٢٠,٠٠٠ طائر مائي بسبب ما أحدثته المبيدات الحشرية. أما فى سويسرا، فقد حدث حريق لأحد مصانع مبيدات الآفات ووصول نواتج الحريق إلى نهر الراين وذلك من خلال الأمطار قد أدى ذلك إلى اختفاء حياة الحيوانات والنباتات فى جزء كبير من ذلك النهر. أيضاً، فى أستراليا، فقد حدث حريق بمدينة سيدنى فى مصنع للمنتجات الكيميائية مما كان نتيجته تأثر العديد من المكونات البيئية. وبالطبع، لا يخفى على أحد ما حدث فى روسيا من انفجار بالمفاعل النووى (شيرنوبل) مما أدى إلى تسرب الإشعاعات النووية وما نتج عنها من تأثيرات ضارة بالنظام البيئى بتلك البلاد والتى امتدت إلى أجزاء من أوروبا.

هناك أيضاً من الكوارث البيئية الناشئة من فعل التقدم الصناعى وذلك من خلال نهاية

الثمانينات وحتى الآن وما يشمله من اتساع الفجوة المشهورة بطبقة الأوزون كنتيجة لتسرب مركبات الكلوروفلوروكربون التى كانت تستخدم فى أجهزة التبريد وكذلك كمواد دافعة لعبوات الإيروسولات. أيضاً تسرب الزيوت البترولية الخام من ناقلاتها العملاقة بالمحيطات والبحار كنتيجة لحوادث الارتطام. وحديثاً، الاختبارات النووية التى تقوم بها عديد من الدول وما ينتج عنها من آثار سلبية على النظام البيئى بشكله الموسع.

بناءً على ذلك، فقد اتضح بصورة قاطعة أن بعض أنواع المبيدات الكيميائية قد أصبحت تشكل خطورة على الإنسان والحيوان بل وعلى جميع الكائنات الحية بل ويمتد الأمر إلى جميع المكونات البيئية. لذلك، فقد كان من المهم بمكان توضيح أهم الأسس الخاصة بسمية مبيدات الآفات سواءً من المفهوم أو التعريف أو حتى الأساس العلمى لدراسة سمية هذه المركبات التى أصبحت وبلا شك لا غنى عنها طالما تواجدت الآفة بمستويات تشكل ضرراً على المستوى الزراعى والصحى والاقتصادى بل والبيئى وهذا ما سيأتى استعراضه بالفصل الثانى والثالث تباعاً من هذا الكتاب.

** ** **

الفصل الثاني

مقدمة عن أساسيات سمية المبيدات

الفصل الثاني

مقدمة عن أساسيات سمية المبيدات

مقدمة عن أساسيات سمية المبيدات

أولاً: تعريف علم السمية:

تم تعريف علم السمية على أنه العلم الخاص بإجراء الدراسات الكمية المتعلقة بالتأثيرات الضارة للمواد الكيميائية والطبيعية والتي تعمل على إحداث تغيرات فى تركيب واستجابة الكائنات الحية بما فى ذلك إجراء دراسات تقييم درجة أمانها لمنع الضرر الذي قد تحدثه على الإنسان وجميع الصور المفيدة فى حياته وبيئته. وكما سبق القول، فإن الجزئية المهمة فى مجال دراسة التأثيرات الضارة هي جزئية التعبير عن التأثير الضار بصورة كمية. ونظراً، إلى أن التأثير الضار لأي مادة يعتمد بالدرجة الأولى على مقدار الجرعة من تلك المادة، بناءً عليه، فقد أمكن التوصل إلى التعبير عن التـأثير الضار لأى مـادة (بما فى ذلك المبيدات) وجعـلها فى صورة عـلاقة تربط ما بين الجرعة والاستجابة (Dose-response relationship). لذلك، فقد تبين أن علم السمية أصبح متداخلاً مع العديد من التخصصات الحديثة والتى تشمل الطب الإكلينيكى، الطب الشرعى، الطب المهنى والصحى، الطب البيطرى، علم الأمراض والتسمم البيئى، تقييم الأمان وتقويم الخطر.

من جهة أخرى، فإنه نظراً إلى تعدد واختلاف أنواع المواد السامة سواءً كانت طبيعية أو كيميائية، إلا أن مبيدات الآفات باختلاف أنواعها سواءً كانت غير عضوية أو عضوية، حشرية كانت أم حشائشية، ضد الفطريات أم ضد القوارض، فقد وجد أن الإنسان يتعرض لها سواءً كان ذلك بطريقة مباشرة أو غير مباشرة، سواءً كان ذلك من خلال تطبيق واستعمال تلك المبيدات فى مجال الزراعة أو فى مجال الصحة العامة (مبيدات حشرية). فى النهاية، فإن تلك المبيدات تنصب على الإنسان وبيئته بمكوناتها وما تشمله بكل ما هو مفيد من كائنات حية لها الحق فى أن تعيش فى بيئة نظيفة مؤدية دورها فى الحياة التى وهبها الله تعالى لها.

فى الحقيقة، لقد اتضح أن الإنسان قد لجأ إلى استخدام المبيدات منذ فترات زمنية بعيدة ترجع إلى القدماء المصريين مرورًا بالحضارة الصينية بهدف القضاء على الآفات التى تسبب العديد من الأضرار لمصادر الحياة والتى من أهمها الغذاء والصحة. وتبعاً للتاريخ الطويل الذى مرَّت به مبيدات الآفات منذ لحظة بداية التفكير فى تحضيرها أو تصنيعها واستخدامها،

فإنها فى البداية والنهاية قد تم اعتبارها مواداً سامة. بناءً على ذلك، فكان ولا بد من وضع تعريف ثابت لمعنى كلمة مبيد أو مصطلح مبيد الآفة (Pesticide).

ثانياً: تعريف مبيدات الآفات:

أمكن تعريف مبيدات الآفات على أنها (١) أى مادة أو خليط من المواد تعمل على منع، تدمير، طرد أو تقليل حدة أى آفة أو القضاء عليها سواءً كانت حشرية، قوارض، نيماتودا، فطريات، حشائش أو أى صورة من صور الحيوانات أو النباتات البرية أو المائية أو الفيروسات أو البكتريا أو أى كائنات دقيقة أخرى فيما عدا الفيروسات والبكتريا أو الكائنات الدقيقة الأخرى التى لها علاقة بحياة الإنســان والحيوان (٢) أى مادة أو خليط من المواد المُعدة للاستخدام كمنظمات نباتية، مسقطات أوراق أو مجففات.

من جهة أخرى، فإنه نظراً إلى أن المبيدات فى أساسها مواد سامة، فقد أمكن تقسيمها إلى عدة أقسام، إلا أن التقسيم قد يختلف على حسب الهدف منه. بمعنى آخر، فقد يكون التقسيم على حسب نوع الآفة المستهدفة (مبيدات حشرية أو فطرية... إلى غير ذلك)، وقد يكون التقسيم على حسب التركيب الكيميائى حيث تنقسم المبيدات إلى مجاميع من المركبات غير العضوية والعضوية والتى بداخل كل منها أقسام فرعية متنوعة. أيضاً، قد يكون التقسيم بناءً على أساس درجة سميتها على الثدييات (شديدة الضرر، متوسطة الضرر أو قليلة الضرر بناءً على قيم الجرعات المميتة النصفية). كذلك، قد يكون التقسيم على حسب ميكانيكية إحداث الفعل أو على حسب طريقة دخول المبيدات إلى الآفات المستهدفة.

وفيما يلى أحد التقسيمات لمبيدات الآفات والتى اعتمدت على تقسيم المبيدات تبعاً لنوع الآفة المستهدفة. بناءً على ذلك، فقد أمكن إجراء حصر لأنواع مبيدات الآفات وذلك من حيث درجة تخصصها منسوبة لنوع الآفة المراد مكافحتها وذلك كالآتى: مبيد أكاروسى (Acaricide) – مبيد للطحالب (algaecide) — مواد جاذبة سواءً للحشرات أو الطيور أو اللافقاريات (attractants) — مبيد للطيور (avicide) — مبيد بكتيرى (bactericide) — مسقطات أوراق (defoliants) — مسبب جفاف (desiccant) — مبيد فطرى (fungicide) — منظم نمو (growth regulator) — مبيد حشائش (herbicide) — مبيد حشرى

(insecticide) – مبيد الحَلَم (miticide) – مبيد قواقع (molluscicide)– مبيد نيماتودا (nematicide) – مبيد أسماك (piscicide) – مبيد فقاريات (predacide) – مواد طاردة للحشرات أو الطيور أو الفقاريات (repellents) – مبيد قوارض (rodenticide) – مبيد أشجار (silvicide) – مبيد للفطريات الغروية (slimicide) – معقمات للحشرات (sterilants) – مانعات تغذية (antifeedants).

وعموماً، فإنه على الرغم من ذلك التعريف، فقد أثبت التاريخ أن المبيدات (على الرغم من كونها مواداً سامة اعتماداً على الجرعة المستخدمة منها)، إلا أن تلك المبيدات قد أثبتت أن لها العديد من الفوائد، خاصة إذا ما تم تقييم تلك الفوائد من الناحية الاقتصادية والصحية. فعلى سبيل المثال، من ضمن الفوائد التى أحدثتها المبيدات (خاصة مبيد الددت والبيريثرم) ذلك الدور الهام الذى لعبته فى مكافحة بعض ناقلات الأمراض من باعوض وذباب وبراغيث وقواقع ومن ثم أسهمت فى مكافحة العديد من الأمراض مثل الملاريا والفلاريا والحمى الصفراء والكوليرا والليشمانيا والتيفود والبلهارسيا وغيرها من الأمراض. أما من الناحية الاقتصادية، فقد أسهمت المبيدات فى خفض تعداد الأنواع المختلفة من الآفات مما نتج عنه ازدياد معدلات الإنتاج الزراعى ومن ثم الإنتاج الغذائى نتيجة حمايتها من للعديد من مستلزمات الإنتاج الصناعى من التلف الذى تحدثه الآفات. من هنا نشأ التطور والتقدم نتيجة الاهتمام بالصحة، الأمر الذى انعكس على الناحية الاقتصادية خاصة من حيث تقليل التكاليف التى يتم إنفاقها على الخدمات الطبية، علاوة على توفير الوقت والجهد فى علاج ما يمكن الإصابة به من أمراض مما يكون نتيجته حدوث ارتقاء غير مباشر على الناحية الاقتصادية.

من جهة أخرى، فإنه على الرغم من كثرة الفوائد التى عادت على الإنسان من استخدام العديد من أنواع المبيدات سواءً كانت غير عضوية أو عضوية، إلا أن كان هناك من ينادى بخطورة الإفراط من استخدام تلك المبيدات. ومن أشهر الأصوات والكتابات التى نادت بذلك، كانت الكاتبة الشهيرة راشيل كارسون فى كتابها (الربيع الصامت) والذى تحدثت فيه عن الآثار السلبية التى أحدثتها المبيدات على مختلف صور الحياة البرية بل والبيئة بمكوناتها من تربة وماء وهواء.

منذ ذلك الحين وبدأت مشاكل المبيدات في الظهور على الساحة الدولية وكانت مجال اهتمام العديد من المنظمات الدولية مثل منظمة الصحة العالمية [World Health Organization (WHO)] وكذلك وكالة حماية البيئة [Environmental Protection Agency (EPA)] وغيرها من الهيئات التي تهتم بالبحث والتدقيق في المشاكل التي يتعرض لها الإنسان وغذاؤه وبيئته.

ثالثاً: مبيدات الآفات: المشاكل والحلول:

١ - طبيعة مشاكل المبيدات:

في البداية يجب الاعتراف بأن استخدام أى مركب له نشاط بيولوجى، فإنه من المتوقع أن ينتج عن ذلك الاستخدام حدوث مشاكل تسمم بصورة ما أو بأخرى. فعلى سبيل المثال، نجد أن أكثر الأشخاص تأثراً بالمبيدات، هؤلاء الذين يتعاملون معها بصورة مباشرة مثل العاملين في مجال التصنيع والتجهيز أو الاستخدام (عمال الرش). إضافة إلى ذلك، فإذا كان المبيد سوف يتم استخدامه في النطاق المنزلى سواءً بالداخل أو بالخارج، فإن ذلك معناه أن هناك أفراداً أخرى سوف يتأثرون بذلك المبيد. أيضاً، فإذا كان المركب (المبيد) سوف يتم استخدامه في أى مرحلة من مراحل الإنتاج الغذائى، بناءً عليه، فسوف تكون هناك متبقيات من ذلك المبيد (المركب الأصلى أو مشتقاته أو نواتج أيضه أو نواتج تدهوره) قد تتواجد بصورة ثابتة في الغذاء، ومن ثم تتم التغذية عليه، وبالتالى، فإن التعداد البشرى بكافة أنواعه قد يتعرض لمتبقيات ذلك المبيد. وفي النهاية، فإن جميع أنواع الكائنات التي قد وصل إليها المبيد قد تتأثر بصورة ما أو قد لا تتأثر وذلك سيكون اعتماداً على نوع المبيد وطريقة استخدامه وتركيزه ودرجة ثباته ومقدار سميته.

بناءً على ذلك، فقد يكون هناك تساؤل بالمقصود بمعنى (مشكلة المبيد The Pesticide Problem) والتي فيها يبدو أنها أكبر من تلك الأضرار الصحية (شلل، فشل كبدى، فشل كُلوى، خلل هرمونى، توتر عصبى، أرق.... إلى غير ذلك) التي تُحدثها بعض المبيدات. بمعنى آخر، فقد تكمن المشكلة التي تنشأ من أى مبيد نتيجة التضارب ما بين احتياج الإنسان لمكافحة الآفة التي يواجهها وبين المشاكل البيئية التي قد تنشأ عن استخدام

ذلك المبيد والتى تستوجب الاهتمام بها. كذلك، فقد يكون هناك تضارب ما بين ما يُحدثه المبيد وبين تأثيراته الجانبية والتى لا يمكن تجنب حدوثها. من هنا ظهر الواجب الذى فرض نفسه على المتخصصين فى مجال علم السموم لكى يوجهون اهتمامهم فى تقييم المشاكل الناجمة عن استخدام المبيدات وذلك اعتماداً على الدراسات والأبحاث العلمية حتى يمكن التوصل إلى أساليب يكون من شأنها منع الضرر بل والوصول إلى تطوير الطرق الخاصة بعلاج الحالات المرضية عند ظهورها.

بمعنى آخر، فقد اتضح أن على المختصين بعلم السموم أن يقوموا بدراسة كل مركب (مبيد) جديد فى بداية ظهوره وذلك حتى يمكن استخدامه بشكل آمن وتحت ظروف آمنة. بعد ذلك، فإنه بمجرد أن يكون المبيد فى مرحلة التطبيق والاستخدام، فقد كان من الالتزامات المفروضة على الباحثين فى مجال علم السموم أن يقوموا باستكشاف وتتبع تأثيرات ذلك المبيد خاصة على هؤلاء الأشـخاص الذين يتعرضـون بصورة مكثفة للمركب بل والأكثر من ذلك أن تتوجه أبحاثهم على مرحلة تقييم المخاطر (Risk assessment) وتقدير درجة أمان (Safety evaluation) المبيدات بعد استخدامها فى المجال التطبيقى.

٢ - الحلول المقترحة:

فى البداية يجب أن يشار إلى نقطتين، الأولى، تتعلق بإذا ما كان المختصون بعلم السمية يقومون بواجبهم بما ينبغى من البداية وما إذا كان المبيد المسموح باستخدامه سيكون مركباً بدون تأثير على كائن حى آخر باستثناء الآفة المستهدفة وفى هذه الحالة لا توجد أية مشاكل ومن ثم فلم يكن هناك احتياج لحلول. لكن من جهة أخرى، ولسوء الحظ، فإن معرفة العلماء بطبيعة الطرق المتبعة لاختبار المبيدات ما زالت غير كافية. من جهة أخرى، فمن المستحيل اختبار المبيد على جميع أنواع الكائنات الحية التى من الممكن أن تتأثر بدرجة معنوية بذلك المبيد. أما النقطة الثانية، فهى تتعلق بحقيقة أن معظم مبيدات الآفات لا تشكل خطورة أو أضراراً على صحة الإنسان أو البيئة وذلك إذا ما تم استخدامها طبقاً للتوصيات الخاصة بتطبيقها. ومع ذلك، فقد اتضح أن نسبة قليلة فقط من المركبات هى التى تسبب ضرراً عند استخدامها تبعاً للتوصيات الخاصة بها.

بناءً على ذلك، فإنه بمرور الوقت قد حدث تطويراً كبيراً فى اختبارات السمية مما جعلها أكثر كفاءة بل وأقل تكلفة من حيث قدرتها على تقييم الأخطار الحقيقية المتوقع حدوثها من المبيد. لذلك، فقد كان لزاماً على المختصين بعلم السمية أن يواصلوا دراستهم البحثية حول ما تُحدثه مبيدات الآفات بمختلف أنواعها من تأثيرات سامة تسبب العديد من الأضرار. وعموماً، فقد كان ولابد من التعبير عن تلك التأثيرات الضارة فى صورة كمية وبشكل دقيق مما يمكن معه التنبؤ ومواجهة المشاكل التى تحدثها المبيدات وذلك باستخدام العديد من النماذج التى تشمل مجموعة من الكائنات الحية بداية من الخلايا أو عُضياتها مروراً بالأنسجة والأعضاء المعزولة وحتى الحيوانات الفقارية والثدييات التى يمكن التعامل معها فى العديد من أنواع الاختبارات التى سيأتى ذكرها فيما بعد.

رابعاً: العوامل المؤثرة على سمية المبيدات:

أثبتت الدراسات أن هناك العديد من العوامل التى تؤثر على مستوى سمية المبيد على الكائن الحى المختبر ومن ثم من المتوقع أن تكون هى نفس العوامل التى قد تتداخل وتؤثر على سمية المبيد على الإنسان. وفيما يلى سيتم استعراض أهم تلك العوامل والتى يجب أن تؤخذ فى الاعتبار عند إجراء أى دراسة متعلقة بسمية أى من مبيدات الآفات. وفيما يلى أهم تلك العوامل:

١- **نوع المبيد** (هل هو مبيد حشرى أم فطرى أم حشائشى ..... إلى غير ذلك)، وذلك بسبب أنه تبعاً لمعرفة النوع، يمكن توقع نوع الضرر و طريقة التعرض لذلك المبيد. أيضاً، يجب معرفة ما إذا كان المبيد من النوع الجهازى (الذى يستطيع الوصول إلى عصارة النبات) أم يحدث فعله على الآفة بالملامسة أم عن طريق المعدة (مبيدات حشرية). كذلك، يجب تحديد نوع المبيد من حيث الهدف من دراسة سميته، هل المراد دراسة سمية المادة الفعالة له أم دراسة سمية المستحضر التجارى، حيث قد تبين أنه باختلاف نوع المستحضر، تتحدد درجة السمية التى يُحدثها ذلك المبيد.

٢- **تحديد نوع الكائن الحى** المراد دراسة التأثيرات السامة للمبيد عليه، وهذا يجب معرفته من خلال الهدف من الدراسة، هل هى دراسة تتعلق بالتنبؤ بتأثير المبيد على

الإنسان أو الثدييات عموماً ؟، أم المراد هو معرفة تأثيرات المبيد على النظم البيئية المختلفة مثل النظام المائى (حيث يتم اختيار الأسماك) أم نظام التربة...إلى غير ذلك.

٣- **تحديد نوع الاختبار** المراد اتباعه فى دراسة سمية ذلك المبيد من حيث هل هو اختبار تحديد قيمة الجرعة الحادة المميتة النصفية ($Acute\ LD_{50}$) أم تحديد الجرعات تحت المميتة (Sublethal doses) ؟ أيضاً، هل المراد من تحديد تلك الجرعة أن تكون عن طريق الفم (Oral)) أم عن طريق الاستنشاق (Inhalation) أم عن طريق الملامسة بالجلد (Dermal) ؟ كذلك، يجب تحديد نوع الهدف من اختيار اختبار معين دون الآخر، بمعنى، هل المطلوب دراسة التأثيرات الطفرية (Mutagenic effects) أم التأثيرات السرطانية (Carcinogenic effects) أم التأثيرات التشوهية (Teratogenic effects) أم التأثيرات على أعضاء معينة أم التأثيرات السامة على الخلايا (Cytotoxicity) أم التأثيرات على الأجيال المتعاقبة أم التأثيرات على النظم الهرمونية أم التأثيرات على الأنظمة البيئية ومعدلات انهيار المبيد بالمكونات البيئية المختلفة ؟. أيضاً، يكون من المهم بمكان إذا كان المراد من هذه الاختبارات هو دراسة الأيض والتحولات الحيوية (Biotransformation) للمبيد وامتصاصه وتوزيعه وتخزينه وإخراجه فى الكائنات الحية سواءً كانت المستهدفة أم غير المستهدفة.

٤- **تحديد نوع التعرض المهنى للمبيد** ومن ثم يجب تحديد نوع الضرر الذى يحدثه ذلك المبيد على الذين يتعرضون له سواءً أثناء التصنيع أو التجهيز أو التطبيق أو التداول أو حتى الاستهلاك. بناءً على تلك النقاط السابقة، فإنه سوف يتم استعراض الأساسيات الخاصة بدراسة سمية أى مبيد على الحيوانات المعملية بصفة عامة.

٥- **المركب الأصلى للمبيد:** هناك العديد من المبيدات التى يكون لها تأثير سام بشكل ملحوظ وذلك نتيجة طبيعة التركيب الكيميائى لها وما تشمله من مجاميع فعالة إلا أن ذلك التأثير قد يتباين من مركب إلى آخر وقد يكونان تابعين لنفس المجموعة الكيميائية وذلك بسبب طبيعة المجاميع الفعالة الموجودة على المواقع الاستبدالية المتواجدة فى التركيب الأصلى للمبيد. فعلى سبيل المثال، نجد أن جميع المبيدات الحشرية التابعة

لمجموعة المركبات الفوسفورية العضوية تعمل على تثبيط إنزيم الكولين إستريز، إلا أنه قد يلاحظ تبايناً معنوياً فيما بين سمية مبيد مثل الكلوربيريفوس-إيثيل والذى يفوق فى سميته بمقدار ٢٠٠٠ مرة عن سمية مبيد آخر وهو الكلوربيريفوس-ميثيل. لذلك، فإنه من ضمن الاختلافات فيما بين المركبات الفوسفورية العضوية أن هناك مركبات تسبب السمية العصبية المتأخرة (Delayed Neurotoxicity) بينما البعض الآخر لا يسببها وهذا فى النهاية يكون مرجعه التباين فيما بين التراكيب الكيميائية للمركبات (المبيدات) الأصلية ومن ثم نواتجها الأيضية.

بناءً على ذلك، فهناك بالطبع اختلافات فى درجة سمية المبيدات التابعة لمجاميع كيميائية مختلفة وكذلك فيما بين المبيدات العضوية المختلفة وبين المبيدات المستخلصة من نباتات طبيعية [على الرغم من أن بعض المبيدات ذات الأصل النباتى مثل النيكوتين قد تفوق سميته بمقدار ١٠٣ مر ة عن المبيد الفوسفورى العضوى دايفينفوس (difenphos)]. لذلك، فإنه تبعاً لطبيعة التركيب الكيميائى للمبيد وما يشمله من أبعاد فراغية ومشابهات ضوئية وغيرها ومجاميع فعالة وأخرى استبدالية، فإنها جميعاً عوامل تحدد تخصص المبيد من حيث ميكانيكية إحداث فعله فى مكافحة الآفة المستهدفة ومن ثم إحداثه لسميته على الثدييات مع الأخذ فى الاعتبار أسلوب وزمن وطريقة التعرض له.

٦- **نواتج أيض المركب ونواتج تدهوره:** لقد تبين أن الاختلافات فى درجة سمية المبيدات لم تكن راجعة فقط إلى التباين فى التركيب الكيميائى للمركبات الأصلية وإنما قد تكون هناك فروق معنوية فيما بين سمية المبيد (المركب الأصلى) وبين نواتج تدهوره أو أيضه والتى قد تكون ذات درجة سمية أعلى وأشد من سمية المركب الأصلى. وعموماً، فإن الأمثلة على ذلك عديدة ومتنوعة. فعلى سبيل المثال، فى معظم المبيدات الفوسفورية العضوية، نجد أن ذرة الفوسفور المرتبطة بالكبريت تتحول بالأيض الحيوى لتصبح مرتبطة بالأكسجين بدلاً من الكبريت ومن ثم يُطلق على ناتج الأيض المحتوى على الأكسجين اسم أوكسون (oxon) وهى الصورة الأكثر سمية من حيث

التثبيط لإنزيم الكولين إستريز. مثلاً وجد أن مبيد الملاثيون يتحول إلى المالاأوكسون. أيضاً، البارثيون يتحول إلى البارا أوكسون بداخل جسم الكائن الحى وذلك نتيجة تفاعلات التحولات الحيوية (Biotransformation) والتى من خلالها يتحول المبيد من مركب قابل للذوبان فى الدهن إلى نواتج أيض أكثر قابلية للذوبان فى الماء ومن ثم تكون أكثر قابلية للإخراج.

لذلك، فقد اتضح أنه بتكثيف الدراسات أن عمليات التحولات الحيوية قد ينتج عنها تفاعلات أيضية تنشيطية (زيادة فعل المبيد) وقد تكون تفاعلات أيضية هدمية (تقليل سمية المبيد من خلال تحويله إلى نواتج أيض غير نشطة بيولوجياً). تلك التفاعلات الحيوية فى مجملها قد أمكن تقسيمها إلى تفاعلات أكسدة واختزال، اقتران والتى قد تتداخل فيها العديد من النظم الحيوية من إنزيمات ومركبات حيوية بالأنسجة مثل إنزيمات التحلل المائى (Hydrolases) وإنزيمات الفوسفاتيزيز (Phosphatases) وإنزيمات الإستريزات (Esterasres) وإنزيمات الأكسدة مختلطة الوظائف [Mixed Function Oxidases (MFO)] ومركبات حيوية مثل الجلوتاثيون وحامض الجلوكورونيك وغيرها الكثير من وسائل الدفاع التى يمتلكها جسم الإنسان.

أيضاً، فقد تحدث تغيرات على التركيب الكيميائى للمبيد وذلك نتيجة تخزينه أو نتيجة تعرضه للأشعة فوق البنفسجية أو أشعة الشمس أو الحرارة أو للكائنات الدقيقة فى التربة وكلها عوامل تؤدى إلى حدوث تدهور أو تكسير للمركب الأصلى (المبيد) إلى نواتج قد تكون أكثر سمية وقد تكون أقل سمية، إلا أنها بالتأكيد ستكون ذات تأثير معنوى من حيث تأثيرها على الإنسان أو الحيوان عند تعرضه لهذه النواتج.

٧- **الجرعة** : إن التحكم فى دقة مقدار الجرعة المختبرة من المبيد المدروس تعتبر من أهم أساسيات عملية البحث العلمى فى ذلك المجال. وعموماً، فإن الأمر غير متعلق بالجرعات الكبيرة أم الصغيرة، فقد تكون جرعة كبيرة من مادة ما غير ضارة وتصبح ذات تأثير سام وربما تكون الجرعة ضئيلة جداً من مادة شديدة السمية ولكن لا تُحدث أى تأثير معنوى. لذلك، فإنه فى الأساس وجد أن مقدار الجرعة من المادة المختبرة هى

التى يرجع إليها الاختلاف فيما بين الصحة والموت. من جهة أخرى، فهناك عوامل أخرى تؤثر وتتداخل مع تأثير الجرعة المختبرة من المبيد، من هذه العوامل نجد عمر الحيوان المختبر، مستوى تغذيته وربما عوامل أخرى قد تكون ذات تأثير مستقل على مستوى السمية التى تُحدثها الجرعة المختبرة على الرغم من ثبات السلالة والجنس. ومن ضمن تلك العوامل، وجد أنه بداخل السلالة الواحدة والجنس الواحد للحيوان التجريبى، فإن حالة نضج ذلك الحيوان (ناضجاً أم غير ناضج) وجد أن مستوى النضج يؤثر على درجة سمية المبيد.

٨- **برنامج وأسلوب التجريع** : من المعلومات الشائعة فيما بين المختصين فى علم السموم، أن عملية برمجة الجرعة قد تكون من العوامل المؤثرة على طبيعة النتائج الكمية المتحصل عليها. فعلى سبيل المثال، من المعروف أن أى جرعة عن طريق الفم إذا تم إعطاؤها لحيوان تجريبى ذي معدة فارغة، فإن تلك الجرعة سيتم امتصاصها بسرعة أكبر وفى وقت زمنى أسرع عن ما إذا تم إعطاء نفس الجرعة لنفس الحيوان ولكن معدته ممتلئة بالطعام. كذلك، فقد لوحظ أن طبيعة امتصاص وهضم جرعة يومية معينة مخلوطة بالغذاء عادة ما تكون أقل إحداثاً لتأثيرها عن نفس الجرعة لنفس المركب والتى يتم إعطاؤها يومياً عن طريق الأنبوبة المعدية، والسبب فى ذلك، يرجع إلى الاختلاف فى معدل توزيع المركب فى الدم والأنسجة ومن ثم قدرة التخلص من المركب وكذلك وسائل الدفاع التى يمتلكها الجسم فى حالة الجرعة المقدمة على مرة واحدة عن نفس الجرعة التى يتم إعطاؤها على مراحل. إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن برمجة عملية التجريع تختلف فيما بينها فى حالة ما إذا كان برنامج التجريع يشتمل على فترات راحة مقارنة بعمليات التجريع اليومية.

بمعنى آخر، فقد وجد أن التعرض والتجريع اليومى المستمر ينتج عنه تأثير ضار بالمقارنة بالتعرض المتقطع الذى يتخلله فترات راحة للحيوان. وعموماً، فإن فترات الراحة قد تم تحديدها فى الطرق القياسية والبروتوكولات المنصوص عليها وليست متروكة للباحث.

وفى الواقع، فإن الأمر يرتبط بالاحتمالات المختلفة بتعرض الإنسان للملوثات البيئية. يقصد بذلك، أن هناك أشخاصاً يكون تعرضهم بصورة يومية خاصة عن طريق الاستنشاق بينما هناك أشخاص لا يتعرضون بصفة مستمرة بسبب قضائهم لبعض الوقت فى الأماكن المغلقة. أيضاً، فإن ذلك كان الأساس فى وضع بعض المعايير القياسية الخاصة بالتعرض المهنى للعديد من الملوثات. من جهة أخرى، فهناك العديد من الأمثلة التى أوضحت أن التعرض المستمر لجرعات صغيرة قد يكون أكثر ضرراً وإحداثاً لتأثير أكبر مقارنة بالتعرض الأقل لجرعات أكبر وهذا فى حد ذاته قد يكون متعارضاً مع مبدأ العلاقة بين الجرعة والاستجابة، إلا أن هناك العديد من التفسيرات التى أشارت إلى أن السبب فى ذلك الاختلاف هو فشل وصول إحدى هذه الجرعات إلى الأنسجة المستهدفة.

٩- **زمن التجريع** : تم دراسة وبحث درجة التسمم الناتج عن اختبارات السمية على المدى القصير (Short-term) ومقارنتها بالسمية على المدى الطويل (Long-term) على الفئران، وقد تبين من إجراء الدراسات على ٢٢ مركباً أن هناك اختلافاً قد حدث فيما بين نسب الجرعات المحدثة لأقل تأثير ملحوظ فى حالتى السمية على المدى القصير والمدى الطويل. ذلك الاختلاف قد تراوح ما بين ٠,٥ إلى ٢٠ بمتوسط ٢,٩. وقد تبين أن النسبة الأكبر من ١ تدل على زيادة السمية الناتجة عن التعرض للمدى الطويل، بينما النسبة الأقل من ١ فقد تدل على أن هناك نوعاً من التأقلم والتباين التجريبى.

١٠- **طريقة التعرض** : أثبتت الدراسات العديدة أن طريقة إعطاء المبيد للحيوان التجريبى لها تأثير مباشر و واضح على درجة سميته وهذا فى حقيقته راجع إلى درجة امتصاص المبيد ومن ثم درجة أيضه. فعلى سبيل المثال، وجد أنه عادة ما يكون المبيد أكثر سمية إذا ما تم إعطاؤه عن طريق الفم إذا ما قورن بإعطائه عن طريق الجلد، باستثناء بعض الحالات القليلة. أيضاً اتضح أن التعرض عن طريق الاستنشاق له تأثيره الواضح حيث من خلاله يحدث الدخول المباشر للمبيد عن طريق الحويصلات الهوائية ليصل بذلك إلى الدم وهذا بالطبع يكون مختلفاً عن تأثير المبيد إذا ما تم إدخاله عن طريق الحقن. كذلك، فإن بداخل طريقة الحقن هناك اختلافات إذا كان الحقن عن طريق

الوريد [Intravenous (i.v.)] أو العضل [Intramuscular (i.m.)] أو فى الغشاء البريتونى [Intraperitoneal (i.p.)] أو تحت الجلد [Subcutaneous] وهذا فى حد ذاته له درجة تأثير للمبيد نفسه وذلك على حسب درجة توزيعه بداخل جسم الحيوان التجريبى وبالتالى توزيعه فيما بين الأنسجة المختلفة ومن ثم درجة أيضه الحيوى وتخزينه وإخراجه مما يعتمد عليه درجة تأثير المبيد وسميته.

١١- **التفاعل بين المركبات** : نظراً إلى أن كل المركبات تتفاعل معاً بداخل جسم الإنسان سواءً بطريقة مباشرة أو غير مباشرة، لذلك، فإن معظم هذه التفاعلات غالباً ما تكون فى غاية التعقيد ومع ذلك، فهناك بعض المركبات الغريبة التى يكون تفاعلها معروفاً ومحدداً فى الجسم حتى لدرجة أنه قد تم تحديد ميكانيكيات تفاعل هذه المركبات بشكل دقيق. بناءً على ذلك، فقد اتضح أن تفاعلات المبيدات بداخل الجسم يمكن تقسيمها ببساطة إلى أربعة أنواع من التفاعلات وهى كالآتى: (أ) تداخل متبادل بين مركبين معاً، (ب) تفاعل إضافة، (جـ) تفاعل تنشيط مركب إلى مركب آخر (د) تفاعل تضاد بين مركبين.

وعلى أية حال، فإن هذه التفاعلات بين المبيدات بداخل جسم الكائن الحى عادة ما تتم من خلال العديد من الميكانيكيات. تلك الميكانيكيات قد تكون حدوث تفاعلات مخلبية (Chelation)، تغيرات فى معدلات تأين كل مركب بالنسبة للآخر، إحداث تغيرات فى معدلات ارتباط أى من المركبين بالبروتين أو حدوث تثبيط أو إعادة تنشيط أو حَث لنشاط الإنزيمات. إضافة إلى ما سبق، فقد تكون هناك عوامل أخرى تؤثر على نوعية وطبيعة التفاعلات الحادثة بين المركبات بداخل الجسم وذلك مثل نوع مستحضر المبيد، والسبب فى ذلك، أنه فى مجال تجهيز مستحضرات المبيدات (تجهيز المادة الفعالة إلى صورة تجارية مخففة صالحة للاستخدام)، فإنه تُضاف العديد من المواد المساعدة والمحسنات للصفات الطبيعية للمادة الفعالة. ومن أمثلة هذه المواد نجد المذيبات العضوية، المواد المبللة (Wetting agent)، المواد المستحلبة (Emulsifiers)، المواد الناشرة (Spreading agents)) والمواد المفرقة أو الحافظة للغرويات وغيرها من المواد

التى يتم إضافتها للمادة الفعالة ومن ثم تكون لها تأثير فى زيادة إظهار أو تأخير الفعل السام للمبيد على الكائن الحى وذلك عن طريق التأثير على درجة امتصاصه وتفاعله مع الحواجز الطبيعية الموجودة بالجسم ومن ثم تفاعل هذه المكونات مع كل مركب معاً بداخل الجسم.

إضافة إلى ذلك، فقد تكون هناك عوامل أخرى مؤثرة على السمية الناتجة عن تفاعل المركبات معاً بداخل الجسم وذلك مثل المواد الكيميائية الموجودة بالبيئة المحيطة التى يعيش فيها الكائن الحى. فعلى سبيل المثال، تفاعل دخان التبغ (فى الأشخاص المدخنين) مع غبار الأسبيستوس. أيضاً، فقد تكون هناك اختلافات فيما بين أنواع الفقاريات وذلك فيما يتعلق بالكمية المتناولة من الغذاء. بمعنى آخر، فقد تبين أن الحيوانات ذوات الدم الحار صغيرة الحجم تأكل كميات من الغذاء أكبر من التى تتناولها الحيوانات الكبيرة إذا ما قورن ذلك بوزن الجسم. بناءً على ذلك، فإن هذه الحيوانات الصغيرة تستقبل كميات أكبر من المبيد إذا ما تواجد فى غذائها.

من جهة أخرى، فإنه يجب الأخذ فى الاعتبار الاختلافات الأيضية الحيوية بين أنواع الفقاريات. وعموماً، فقد أمكن تسجيل العديد من الاختلافات المعنوية فيما بين أنواع الفقاريات من حيث درجة استجابتها أو حساسيتها لمبيد معين. فعلى سبيل المثال، وجد أن الإنسان أكثر حساسية من الفئران لمبيد اللندين، بينما حساسية الإنسان كانت متساوية مع إناث الفئران تجاه مبيد الباراثيون، بينما كان أقل حساسية للوارفارين عن الفئران. وفى الحقيقة، فقد وصلت درجة الاختلافات بين أنواع الفقاريات إلى ما يقارب ١٠٠ ضعف. بناءً على ذلك، فإنه من خلال هذه الاختلافات، فقد أمكن اختيار الحيوانات المعملية الفقارية الأكثر حساسية وجعلها النموذج الذى يُحتذى به من حيث تقدير سمية المبيدات المختلفة على أساس أن ذلك سيكون حتماً فى صالح الإنسان الذى قد يتعرض لذلك المبيد فيما بعد.

إضافة إلى ذلك، فقد تكون هناك اختلافات معنوية فى حساسية أفراد نفس النوع والتى أمكن إرجاعها إلى أسباب وراثية. من جهة أخرى، فقد تبين أن هناك اختلافات

معنوية فى درجة الحساسية وبين نوع الجنس، أى أن هناك اختلافات بين الذكور والإناث لنفس النوع، حيث قد تبين أن هناك مبيدات ثبت منها أن ذكور الفئران كانت الأكثر حساسية بينما الإناث كانت الأكثر حساسية تجاه مبيدات أخرى. وعموماً، فقد أمكن إرجاع تلك الاختلافات إلى التباين فى طبيعة الإنزيمات الميكروسومية (Microsomal Enzymes) بالكبد بين الذكور والإناث. وعموماً، فقد اتضح من معظم الحالات التى شملتها الأبحاث أن الذكور كانت الأكثر حساسية عن الإناث والتفسيرات لذلك عديدة ومتباينة مثل نسبة الدهون المرتفعة فى الإناث، الاختلاف الهرمونى بين الجنسين إلى غير ذلك من أسباب يمكن الرجوع إليها من خلال المراجع المتخصصة.

إضافة إلى ما سبق، فإنه بداخل أفراد النوع الواحد التابع لنفس الجنس، قد تتواجد اختلافات معنوية. فعلى سبيل المثال، فإن حالة الحمل تجعل من الإناث حالة من الحساسية تجاه المبيدات تختلف عن حالتها فى حالة عدم الحمل، حيث كانت الإناث أثناء الحمل أكثر حساسية عن الإناث بدون حمل وقد أمكن إرجاع ذلك إلى تأثر الهرمونات الخاصة بالحمل بالمبيدات المختبرة . لذلك، فقد أصبح من الضرورى دراسة مدى تأثير المبيدات على النظم الهرمونية الذكرية والأنثوية وعلاقة تلك التأثيرات على طبيعة التزاوج ومن ثم سلامة تكوين الأجنة الممثلة للأجيال التى تلي جيل الآباء الذى تم معاملته بالمبيد المراد اختباره وهذا النوع من الدراسات هو ما يطلق عليه التأثير السام على مستوى النمو والتطور (Developmental Toxicology) .

من جهة أخرى، فقد يكون عمر الكائن الحى من العوامل التى تؤثر على مستوى سمية المبيد المختبر. وعلى أية حال، فقد وجد أن الحيوانات المعملية فى عمر الطفولة أو الشباب تكون أكثر حساسية للمبيدات الموجودة بالغذاء عن الحيوانات البالغة. وقد أمكن التوصل إلى أن السبب فى ذلك كان زيادة معدلات تغذية الحيوانات غير البالغة مقارنة بالحيوانات البالغة إذا ما قورن ذلك بوزن الجسم كما سبق الإشارة إلى ذلك، ومن ثم فإن الحيوانات الصغيرة تستقبل كميات أكبر من المبيد.

ومن العوامل الأخرى المؤثرة على درجة استجابة وحساسية الأفراد للمبيد، وجد أن معدلات التغذية وكمية الدهون الموجودة بالجسم وحالة الكائن إن كان فى مرحلة صيام (معدة فارغة) أو معدة ممتلئة وأيضاً كمية البروتين التى يحتوى عليها الغذاء وغير ذلك من عوامل يكون فى مجملها ذات تأثير مباشر على درجة تأثر الكائن الحى بسمية المبيد المختبر وهذا ما سيتم مناقشة بعض نقاطه من خلال الاستعراض التالى.

١٢- **أصولية مستحضر المبيد والشوائب التى يحتويها المنتج:** أصبح من الشائع فى الكثير من بلدان العالم أن تتواجد عدة صور (مستحضرات) من نفس المبيد إلا أن الاختلاف يرجع إلى أن أحد المستحضرات يكون أصلياً (ينتمى إلى الشركة الأصلية المبتكرة له والمنتجة له) بينما المنتج (المستحضر) الآخر يكون عبارة عن المنتج المقلد له وتقوم بإنتاجه شركات أخرى غير الشركة الأصلية والتى عادة ما تكون شركات متنوعة بدول جنوب شرق آسيا. وفى حقيقة الأمر، فإن الفرق شاسع بين كلا المستحضرين من حيث الصفات الطبيعية والكيميائية (على الرغم من تطابق المادة الفعالة)، إلا أن الفرق يكمن فى احتواء المنتج المقلد (المنسوخ) على نسبة كبيرة من الشوائب الكيميائية والتى قد يعود إليها بعض التأثيرات التى قد تكون مسرطنة ولذلك يعود السبب فى انخفاض سعر ذلك المنتج المقلد عن المنتج الأصلى. وفى هذا المجال، فقد قام العالم (زيدان هندى عبد الحميد، ٢٠٠٣) بنشر أهم الحقائق حول نسخ وتقليد مبيدات الآفات من حيث القبول والرفض والتشريع والتسجيل للمبيدات المقلدة والتى يطلق على تلك المرحلة المصطلح (Me-Too). وهو فى الحقيقة من المواضيع المهمة والتى تعتمد عليها التأثيرات السامة إن كانت المبيدات المستخدمة من النوع الأصلى أم من النوع المقلد أو المنسوخ. لذلك فإنه على المهتم بالمزيد من المعلومات الرجوع إلى ذلك المرجع المشار إليه سالفاً.

١٣- **المكونات الغذائية الأساسية** : من المعروف أن البروتين يعتبر من أهم مكونات جسم الكائن الحى. والسبب فى ذلك يرجع إلى أن البروتين يدخل فى تركيب جميع النظم الإنزيمية ومن ثم، فإن الإنزيمات الميكروسومية بالكبد والتى لها دور مهم فى

تحديد درجة سمية المبيد ستكون بالطبع من أوائل النظم الإنزيمية التى ستتأثر بسمية المبيد إذا ما انخفض مستوى البروتينات فى جسم الكائن. بناءً على ذلك، فسوف تكون النتيجة تأثر كفاءة عمليات التحولات الكيميائية الحيوية ومن ثم إزالة السمية، خاصة إذا ما حدث ارتباط بين البروتينات الموجودة وبين المبيد الممتص بجسم الكائن الحى. وعموماً، فقد أثبتت التجارب أن سمية المبيد تزداد بانخفاض كمية البروتين بجسم الكائن الحى.

بناءً عليه، فقد كان ولابد عند اختبار سمية مبيد ما على الحيوانات المعملية، يجب أن تكون هذه الحيوانات بصحة جيدة وذلك من خلال تغذيتها على عليقة غذائية متوازنة وبها الكميات الكافية من البروتينات التى تجعلها تحافظ على مختلف العمليات الفسيولوجية المختلفة. إضافة إلى ذلك، فقد أمكن دراسة إمكانية ارتباط المبيدات بالبروتينات فى نماذج تجريبية خارج الجسم الحى (*in vitro*) حتى تكون النتائج المتحصل عليها يمكن التنبؤ من خلالها عن ما يمكن حدوثه للمبيد عند دخوله لجسم الكائن الحى. وفى هذا الصدد ، فقد أمكن تقييم سمية العديد من المبيدات ودراسة مدى تأثيرها السام من خلال ارتباطها بالبروتينات وذلك فى الدراسات التى قام بها الباحث (Bayoumi., 2001, Bayoumi et al., 2002 & 2003) فى تلك الأبحاث قد أمكن إثبات أن المبيدات المختبرة مثل الدلتامثرين والبيرمثرين والبيريبروكسيفين والديميلين وبعض الفرمونات قد رجع انخفاض سميتها على الخلايا الحيوانية المزروعة نتيجة ارتباط تلك المبيدات ببروتينات السيرم وكذلك ببرونين الالبيومين .

بالنسبة للدهون، فقد وجد أن لها تأثيراً مباشراً على مستوى سمية المبيدات على الثدييات. بمعنى آخر، فقد اتضح أنه بزيادة كمية الدهون، تقل سمية المبيدات على الكائنات الحية بسبب أن الدهون تعتبر أماكن امتصاص وتخزين لهذه المبيدات ومن ثم تقلل من وصول المبيدات بالجرعة الكافية إلى أماكن إحداث فعله. وعلى أية حال فقد أثبتت الدراسات أن للدهون تأثيراً هاماً وكبيراً على سمية المبيدات على الفقاريات عموماً، وذلك خاصة إذا ما كانت هذه المبيدات ترجع فى تركيبها إلى المركبات المحبة

للدهون مثل مجموعة المركبات الكلورينية العضوية مثل مبيدات الددت والألدرين والهبتاكلور والكلوردين وغيرها والتى تتميز جميع هذه المركبات بالميل الشديد فى الذوبان فى الأنسجة الدهنية والتراكم فيها لفترات زمنية طويلة وصلت فيها قيمة نصف العمر البيولوجى (Biological Half-life) لبعض هذه المركبات إلى عشرة أعوام.

وعموماً، فإن الدليل على صحة ذلك الاستنتاج، أنه بتجويع الحيوانات وتصويمها بعد تعرضها للمبيدات، فإن ذلك قد نتج عنه ذوبان كمية من الدهون المخزنة ومن ثم انسياب كميات من المبيدات التى كانت ذائبة بها وبالتالى، فإن هذه الكميات من المبيدات تكون محدثة للمزيد من التأثيرات السامة بسبب زيادة تواجدها عند أماكن إحداثها لفعلها.

من جهة أخرى، فقد لوحظ أن بعض العناصر الأساسية مثل الزنك والموليبدنم لها تأثير على درجة سمية المبيدات من خلال أن تلك العناصر لها علاقة وطيدة بمستويات الهيموجلوبين فى الدم ومن ثم تأثر الكائن المختبر بسمية المبيدات. ومما لا شك فيه أن محتوى الجسم من الكربوهيدرات والفيتامينات يكون له التأثير المباشر على طبيعة استجابة الجسم للمبيدات. فعلى سبيل المثال، اتضح أن احتواء الجسم على بعض الفيتامينات مثل فيتامين (E) وفيتامين (C) لهما تأثير مفيد فى حماية الجسم من الشقوق الحرة (Free radicals) التى تنتجها بعض المبيدات ومن ثم تحمى أنسجة الجسم من تفاعلات الأكسدة الفوقية لليبيدات (Lipid peroxidation) التى تحتويها هذه الأنسجة. لذلك، فقد أُطلق على هذه الفيتامينات وغيرها من المكونات الطبيعية اسم مضادات الأكسدة (Antioxidants). وهكذا فإن للعناصر الغذائية تأثيراً واضحاً على مستوى حدوث الضرر الذى تُحدثه المبيدات وهذا فى حد ذاته من النقاط المهمة التى نوقشت باستفاضة فى العديد من الدراسات البحثية المتخصصة.

١٤- **سلوك الكائن الحى** : أوضحت الدراسات التى تم إجراؤها أن هناك العديد من النواحى السلوكية للحيوانات التى قد تؤثر بشكل مباشر أو غير مباشر على درجة

تسمم الكائنات الحية بالمبيدات. تلك النواحى السلوكية قد يتجاهلها بعض الباحثين إلا أنه نظراً لأهميتها فسوف يتم الإشارة إليها بصورة مختصرة. فعلى سبيل المثال، وجد أن كلاً من الزحام الشديد أو الانعزال المبالغ فيه تأثير سلبى على الحيوانات التجريبية وذلك قبل أن يتم تقديم المبيد إليها. تلك التأثيرات السلبية كانت على هيئة تغيرات فسيولوجية وكيميائية حيوية مختلفة بل وأحياناً يمتد الأمر إلى التأثير على الشكل الخارجى للحيوان التجريبى. بناءً على ذلك، فإن تلك التأثيرات سيكون بالقطع لها تأثير إضافى على مقدار الضرر الذى سينتج عن المبيد.

بمعنى آخر، يلاحظ أنه فى معظم التجارب أنه يتم معاملة الحيوانات وهى فى حالة منفردة ومعزولة عن باقى الحيوانات وذلك من أجل سهولة ملاحظة التأثيرات التى تُحدثها المبيدات عليها وكذلك من أجل سهولة الملاحظة والحصول على العينات، إلا أن ذلك فى الواقع وجد أنه يختلف عن ما يحدث فى الواقع حيث قد تكون الحيوانات المعملية تعيش فى مجاميع فى حياتها الطبيعية. فقد تبين أن عزل الفئران لمدة ١٠ أيام قد ينتج عنه مقاومة أقل وجعلها أقل استهلاكاً للغذاء وأقل تزايداً فى الوزن بل وأقل فى وزن غددها الأدرينالية وذلك بالمقارنة بالفئران التى تكون فى مجاميع مكونة من اثنان أو أكثر. أما العزل لمدة أكثر من شهر، فقد ينتج عنه تأثير مضاد حيث قد تزداد معدلات استهلاك الغذاء وزيادة حجم الغدد الأدرينالية بينما تقل أوزان الأعضاء الأخرى مثل الطحال والغدة الدرقية والمبايض بينما تزداد معدلات استهلاك الأكسجين إلا أن هذه التأثيرات غالباً ما تتراجع إذا ما تم تجميع الفئران فى مجاميع.

ومن حيث التزاحم، فقد لوحظ أنه يؤدى إلى تغير سلوك الحيوانات لتكون أكثر عدوانية وينشأ التنافس وزيادة معدلات الإصابة بالأمراض بل وتظهر ظاهرة الافتراس. وعموماً، فقد لوحظ أن هناك العديد من العوامل الأخرى مثل العوامل النفسية والضوضاء والمؤثرات على الرؤية والسمع والشم والمنبهات الحسية الأخرى، فقد وجد أن لجميعها تأثيراً على مستوى الضرر الذى يُحدثه المبيد حتى لدرجة أنه لتغيير شكل القفص باستمرار وجد أنه يسبب تغييراً فى طبيعة البراز ومن ثم الإخراج.

١٥- **العوامل الطبيعية المحيطة بالكائن:** هناك العديد من العوامل الطبيعية المحيطة بحيوانات التجارب وجد أن لها تأثيراً مباشراً أو غير مباشر على سمية المبيدات. من هذه العوامل، درجة الحرارة، الرطوبة، الضغط، الارتفاع، الضوء، الإشعاع والاختلافات الموسمية. فعلى سبيل المثال، وجد أن الحرارة من العوامل المعقدة والتى تتداخل مع تأثير المبيدات والتى يجب أخذها فى الاعتبار عند تفسير النتائج المتحصل عليها. بمعنى آخر، قد يكون هناك تداخل ما بين المبيد وبين الحرارة من حيث ما تُحدثه هذه الحرارة من تأثيرات حول معدلات أيض هذا المبيد. فقد تبين أنه بزيادة الحرارة، تزداد درجة سمية المبيد خاصة مع المبيدات ذات المعامل الحرارى الموجب (مثل المبيدات الفوسفورية العضوية) وقد تكون العلاقة سالبة، بمعنى أن تزداد السمية بانخفاض الحرارة وذلك مع المبيدات ذات المعامل الحرارى السالب (المبيدات الكلورينية العضوية والبيريثرينية المخلقة). أيضاً، فمن المعروف أن الحرارة تساعد إلى حد كبير على إتمام العديد من التفاعلات الحيوية ومن ثم تأثير المبيدات و وصولها إلى أهدافها الحيوية.

من جهة أخرى، فقد وجد أن للرطوبة النسبية علاقة وثيقة من حيث تأثيرها على درجة سمية المبيدات سواءً على الفقاريات أو اللافقاريات. فمن المعروف أن الرطوبة من الوسائل الطبيعية التى من خلالها يتم الحفاظ على حرارة الجسم بصورة طبيعية خاصة فى البيئة الساخنة. وفى هذا المجال، فهناك العديد من المبيدات التى تعمل على ارتفاع حرارة الجسم أو يكون لها تأثير على درجة التنظيم الحرارى للجسم. من جهة أخرى، فإن حرارة الجسم يكون لها تأثير مباشر على معدلات امتصاص المبيد وتوزيعه و وصوله إلى أماكن فعله وتخزينه بل وإخراجه من الجسم.

أما الضوء (سواءً كان مرئياً أم غير مرئى) وكذلك الإشعاع، فهما من العوامل التى عرف عنهما مؤخراً أنهما ذات صلة وثيقة بطبيعة استجابة الكائن الحى للمبيد الذى تم التعرض له. بمعنى آخر، فقد لوحظ أن لبعض الأطوال الموجية للضوء (سواءً كان مرئياً أو غير مرئى مثل الآشعة فوق البنفسجية) تأثيراً على الوظائف الفسيولوجية

ومن ثم تتأثر استجابة الكائن الحى للمبيد. أما بالنسبة للآشعة فوق البنفسجية، فإنها عندما تكون ذات أطوال موجية تتراوح ما بين ٢٩, ٠-٣٢, ٠ ميكرومتر، فإنها تكون المسئولة عن إحداث حروق بالجلد المعروفة باسم حروق الشمس. ولذلك، فقد تؤدى إلى زيادة معدلات الإصابة بسرطان الجلد. بناءً عليه، فإنه من المؤكد أن ذلك التأثير سوف يزداد فى وجود المبيدات على نفس المنطقة من الجلد سواءً المعرضة للضوء أو الأشعة فوق البنفسجية.

من جهة أخرى، وجد أن زيادة الضغط وزيادة معدلات ضربات القلب الناتجة عن وجود الكائن على ارتفاعات كبيرة يكون ذا تأثير على درجة سمية المبيد من حيث زيادة معدلات توزيعه بين أعضاء الجسم وسرعة وصوله لأماكن حدوث فعله.

بناءً على ما سبق، فقد أمكن تثبيت جميع تلك العوامل سالفة الذكر وجعلها فى صورة قياسية تكون صالحة للكائن الحى بالشكل الذى أمكن معه إيجاد طرق قياسية (برتوكولات) يتم اتباعها لاختبار المبيدات والتى تشتمل على جميع المراحل التى يتعرض لها المبيد والتى من أولها الكائن الحى. ولذلك، فقد اشتملت تلك الطرق على الوسائل العديدة والكفيلة بالعناية بالحيوانات المعملية لتضمن لها سلامة النمو والتغذية السليمة مما يضمن لها أداءها لوظائفها الفسيولوجية بشكل دقيق ومن بعدها تتم معاملتها بالمبيد المختبر. وفى الحقيقة، فإن تلك البروتوكولات قد اشتملت على العديد من النقاط المهمة مثل أعداد الحيوانات لكل جرعة (المكررات)، التغذية، مواصفات أماكن وجودها، درجة الحرارة المحيطة بها، معدلات التهوية، الرطوبة النسبية، فترات التعاقب بين الضوء والظلام، النظافة إلى غير ذلك من عوامل يكون لها تأثير على استجابة الكائن للمبيد. وعلى أية حال ، فمن الممكن الحصول على هذه البروتوكولات من خلال ما تصدره منظمة التعاون الاقتصادى والتطوير Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) وذلك من خلال مواقع تلك المنظمة على صفحات الإنترنت .

بناءً على ما سبق، فإنه فى نهاية الاهتمام بجميع تلك العوامل سالفة الذكر، يمكن

الوصول إلى المعيار أو المقياس الكمى المعبر عن سمية المبيد مجال الاختبار سواءً كان ذلك على مستوى السمية الحادة أو تحت الحادة، تحت المزمنة أو المزمنة أو حتى تلك التى على المدى الطويل. أما من حيث دراسة الظواهر الأخرى المتعلقة بسمية المبيد، فإنه ذلك يتضح من خلال دراسة إحداث المبيد للعديد من الظواهر مثل إحداث الطفرات (Mutagenicity))، إحداث السرطان (Carcinogenicity)، إحداث التشوهات (Teratogenicity))، وإحداثه للتسمم الخلوى (Cytotoxicity) بل وسميته على الأعضاء المختلفة للثدييات وأيضاً سميته على السمك والكائنات المائية والكائنات غير المستهدفة. أما باقى الاختبارات، فهى تتمثل بالخواص الطبيعية والكيميائية ودرجة الثبات والتدهور البيئى. كل ذلك، حتى يمكن للمبيد أن ينال الموافقة على تسجيله بالهيئات المختصة مثل وكالة حماية البيئة ومن ثم السماح بتداوله على المستوى التجارى وهذا بالقطع ما يكون السبب من وراء الوقت الكبير والذى قد يصل إلى عشرة أعوام لأى مبيد منذ لحظة التوصل إلى تركيبه الكيميائى والكشف عن نشاطه البيولوجى وحتى لحظة السماح بتداوله تجارياً وهذا ما قام بنشره بصورة مفصلة العالمان (زيدان هندى عبد الحميد ومحمد إبراهيم عبد المجيد، ١٩٨٨) حيث قد تناولا فى ذلك المرجع أهم النواحى الاقتصادية ومتطلبات التسجيل والتحليل والتقييم بل التجهيز والتطبيق لمبيدات الآفات.

خامساً: أنواع السمية:

لقد أمكن تقسيم أنواع السمية (التسمم) تبعاً لطبيعة الضرر وكذلك للفترة الزمنية التى يستغرقها المبيد لإحداث ذلك الضرر وذلك بالطبع بعد إتمام عملية التعرض لجرعة ما من المبيد. بالنسبة لطبيعة الضرر، فإن أنواع الضرر أو التغيرات التى يُحدثها أى مبيد قد تكون حادة أو مزمنة. وسواءً كان ذلك أم تلك، فقد يكون الضرر ذو طبيعة تسمم عصبى أو تشوهى أو سرطانى أو شدة حساسية أو فى صورة انخفاض أو ارتفاع فى نشاط نظام أو أنظمة إنزيمية معينة. وعموماً، فإن تلك الجزئية سيتم عرضها من خلال عرض العلاقة بين الجرعة المختبرة والاستجابة التى تبديها الكائنات الحية.

أما بالنسبة للفترة الزمنية للضرر، فقد وجد العلماء أن هناك على الأقل ثلاثة عوامل مستقلة هى التى تتحكم فى طبيعة ما إذا كان للمبيد تأثير سام أم لا. تلك العوامل هى: (أ) المبيد. (ب) الجرعة. (جـ) الفترة الزمنية للتجريع (المعاملة). فهناك بعض المبيدات من طبيعتها أن تكون مُحدثة للتأثيرات المزمنة (تُحدث فعلها نتيجة تكرار التعرض لها لفترات زمنية طويلة)، بينما البعض الآخر قد يُحدث تأثيراً غير عكسى (غير قابل للشفاء).

من جهة أخرى، فقد يكون التأثير الذى أحدثه المبيد عكسياً، بمعنى أن مستوى التأثير الضار قد يتضاءل وينتهى الأمر بالشفاء وهذا فى حد ذاته يعتمد على طبيعة وكيفية إحداث المبيد لفعله السام ومن ثم هل المبيد له ميكانيكية واحدة أم أكثر لإحداث فعله السام. بناءً على ذلك، فقد كان ولابد من دراسة العلاقة بين جرعة المبيد والاستجابة التى يُظهرها الكائن الحى فى صورة كمية وليست وصفية وهذا ما سيتم تناوله بشىء من التفصيل.

سادساً: العلاقات الكمية ما بين الجرعة والاستجابة

إن الدراسة العلمية الخاصة بتأثيرات المواد الكيميائية مثل المبيدات أو حتى المواد الطبيعية على الكائنات الحية كان ولابد من أن يكون لها العديد من القياسات والمعايير الكمية التى يُستعان بها لإجراء المقارنات بين تلك المواد. وهنا، فإنه يجب التمييز جيداً ما بين القياسات التى ستؤخذ من حيث هل سيتم حسابها بالنسبة للمادة المدروسة فقط (المبيد) وهنا يكون التعبير المستخدم يُطلق عليه اسم [جرعة (Dose)] أم سيتم تقديم المبيد للكائن الحى منسوباً لوزن ذلك الكائن وهنا يُطلق على المقياس اسم [الجرعة المقدرة (Dosage)].

فعلى سبيل المثال، إن جرعة مقدارها ١ مليجرام من مبيد ما لا يهم إذا ما كانت تلك الكمية ستقدم لفأر صغير وزنه ٢٠ جرام أو إلى فيل وزنه ٥٠٠٠ كجم، وهنا فإن هذه الكمية (١ مليجرام) يُطلق عليها جرعة (Dose). أما الجرعة المقدرة (Dosage) فإن مفهومها مختلف، حيث إنها تعنى أن ٥٠ مليجرام/كجم من وزن الفأر يعادل ٠,٠٠٢ مليجرام/كجم من وزن الفيل. بناءً على ذلك، فإنه يمكن المقارنة بين حساسية الأنواع المختلفة من الكائنات بشكل دقيق وذلك فقط إذا ما تم أخذ وزن أجسام تلك الكائنات فى الاعتبار.

بناءً على ذلك، فقد كان ولابد من أن يكون هناك مقياس كمى أو أكثر يمكن من خلاله المقارنة بين سمية المبيدات المختلفة. ذلك المقياس الذى يتم اختياره هو الذى يعبر عن الكمية من المبيد فى شكل الجرعة المنسوبة لوزن جسم الكائن الحى التى تستطيع أن تسبب موتاً بنسبة ٥٠ ٪ من مجموع الكائنات المختبرة. وفى هذا الصدد، فإنه ليس من الضرورى أن تكون الاستجابة فى صورة موت وإنما قد تكون على هيئة تغيرات فسيولوجية أو مورفولوجية أو تثبيط لنظام كيميائى حيوى معين، إلا أن التركيز هنا سيكون على أساس الموت كأحد أنواع الاستجابات تجاه الجرعات المختبرة. وهذا بالطبع لا يأتى إلا بعد اختبار مجموعة من الجرعات المتدرجة والتى تبدأ بجرعة لا تسبب أى موت وتتدرج تصاعدياً (غالباً ما تكون فى البداية تصاعداً لوغاريتمياً) حتى يتم الوصول إلى الجرعة التى تسبب موتاً بنسبة ١٠٠ ٪ من الكائنات المختبرة. من ذلك التسلسل من الجرعات يتم الوصول إلى معرفة الجرعة التى تسبب موتاً بنسبة ٥٠ ٪ من الكائنات المختبرة ولذلك أُطلق على ذلك المقياس اسم الجرعة الحادة المميتة النصفية [Acute Lethal Dose 50 (LD_{50})].

وعلى أية حال، فإن هذه القياسات لها العديد من الطرق لحسابها وتقديرها كمياً سواءً بطريقة تجريبية أو إحصائية والتى تم وصفها فى العديد من المراجع العلمية المتخصصة. من هذه المراجع، يتضح مدى أهمية العلاقة بين الجرعات (معبراً عنها بالملجم/ كجم) التى تم إعطاؤها للحيوانات المستخدمة وبين النسب المئوية للموت المتحصل عليها. تلك العلاقة قد أمكن التعبير عنها فى صورة منحنيات قد أمكن تحويلها إلى خط مستقيم منحدر [يُطلق عليه خط السمية (Toxicity line) أو خط العلاقة بين وحدات البروبيت والجرعة [Log-dose probit (Ldp-line)] أو الخط المنحدر للسمية(Toxicity regression line)] الناتج عن التعبير والربط بين لوغاريتم الجرعات وبين النسب المئوية للموت والتى أمكن ربطها بوحدات حسابية أُطلق عليها وحدات بروبيت (Probit) وهذا ما يوضحه الشكل (٢-١). وعموماً، فإن ذلك الخط المستقيم المنحدر يمكن رسمه على ورق يسمى (Log-Probit paper) وهو متاح تجارياً أو يمكن رسمه بالاستعانة بالعديد من برامج الحاسب الآلى (الكمبيوتر) مثل برنامج (Sigma Plot).

شكل (٢-١): يوضح خطوط السمية المعبرة عن الجرعات والاستجابة لها لكل من مبيدى التوكسافين والدلدرين اللذان تم إعطاؤها من خلال الفم للفئران المعملية (Hayes, 1975).

من هذا الشكل يتضح أنه قد تم الاستعانة بعدد كبير من الحيوانات (من ٥٠ إلى ١٠٠ حيوان تجريبى مثل الفئران البيضاء معلومة السلالة والتركيب الوراثى المتجانس)، ومن ثم فإنه يمكن الوصول بيانياً إلى قيمة الجرعة المسببة لموت ٥٠ ٪ من الفئران وذلك بإمرار خط تقاطعى يمر بقيمة ٥٠ ٪ موت ويتقاطع مع خط السمية ومن ثم يمكن إنزال خط من مركز التقاطع حتى يمكن معرفة قيمة الجرعة بالملجم/ كجم من بين الجرعات التى اشتملتها الدراسة والتى تم توقيعها على الورق البيانى.

وعموماً، فإنه عادة ما يكون خط السمية مكون من عدة نقاط تكون فى حقيقتها عبارة عن النسب المئوية لموت ٢٠ ٪ وتزداد تدريجياً حتى ٨٠ ٪ موت أو فى المدى من ١٠-٩٠ ٪ موت. أما إذا ما كانت الحيوانات المستخدمة فى تقدير قيمة الجرعة الحادة المميتة النصفية من نوع الحيوانات الكبيرة مثل الكلاب أو القرود، فإنه يتم استخدام عدد قليل من هذه الحيوانات. ولذلك، فإنه لابد من اللجوء إلى طرق إحصائية متخصصة لحساب قيمة الجرعة الحادة المميتة النصفية، ومن أمثلة تلك الطرق (Smyth, 1962; Weil, 1952). وحديثًا ، فقد أمكن التوصل إلى طرق تكتفى فقط باستخدام عدد قليل من الحيوانات قد تصل إلى سبعة حيوانات فقط وعلى أية حال، فإنه بعد تقدير قيمة الجرعة الحادة المميتة النصفية (Acute LD_{50})، فإنه لابد من التعبير عن قيمة حدود الثقة (Confidence limits) الخاصة

بتلك القيمة والتى تم مناقشتها تفصيلياً من حيث علاقتها بقيمة (LD_{50}) أو بمستوى ميل خط السمية بالعديد من المراجع (Hayes, 1975).

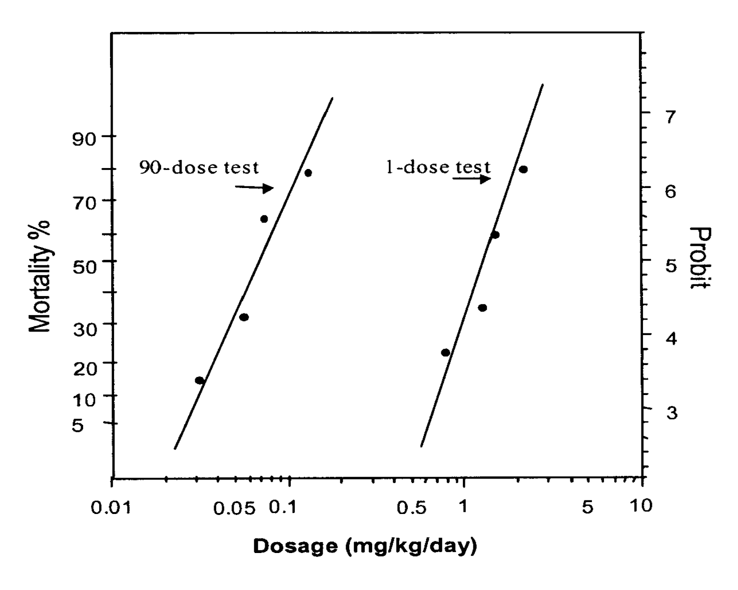
ومن النواحى التجريبية العملية التى يجب أن تؤخذ فى الاعتبار هى حجم محلول المبيد المحتوى على الجرعة والتى أثبتت التجارب والخبرات أنه فى حدود ٠,٠٠٥ مليلتر/ جرام من وزن جسم الكائن الحى المختبر وذلك إذا ما كان الاختبار يشتمل على تجريع المبيد عن طريق الفم. أما اختبار المبيد من حيث تطبيقه على الجلد، فإن حجم المحلول الذى يُطبق على الجلد يكون بمعدل ٠,٠٠١٦ مليلتر/ جرام من وزن جسم الكائن الحى المختبر. أما الاختلافات فيها بين الجرعات فى هذه الأحجام الثابتة يكون من خلال اختلاف تركيز المبيد فى كل وحدة حجمية مقدمة للكائن الحى.

إضافة إلى ما سبق، فقد يكون هناك احتياج لتقدير قيم أخرى وذلك مثل الجرعة المميتة النصفية بعد معاملة ٩٠ يوم (90-dose LD_{50}). فى تلك الحالة، فقد تبين أن ذلك المقياس يمكن الحصول عليه تجريبياً من خلال تقديم مجموعة متدرجة من الجرعات تحت المميتة (Sublethal) للكائن الحى وذلك لفترة زمنية تقدر بحوالى ١/ ١٠ من فترة حياة الحيوان التجريبى والتى تقدر بحوالى ٩٠ يوماً فى الفئران وعام كامل (١٢ شهر) فى الكلاب. وعلى أية حال، فقد تبين للعلماء أنه بتقدير كل من قيمة الجرعة الفمية المميتة الحادة النصفية وكذلك قيمة الجرعة المميتة النصفية الفمية بعد ٩٠ يوم، فإنه يمكن إدخال هذه القيم فى معادلة رياضية ومن ثم يمكن حساب قيمة الدليل المزمن أو ما يسمى بدليل التأثير المزمن (Chronicity Index) وذلك من خلال المعادلة التالية:

$$\text{Chronicity Index} = \frac{\textbf{1-Dose LD}_{50}\ \textbf{(mg/kg)}}{\textbf{90-Dose LD}_{50}\ \textbf{(mg/kg)}}$$

بعد ذلك، فإنه إذا كانت نتيجة المعادلة عبارة عن رقم ٢ أو أكثر للمبيد المختبر، فإن ذلك معناه أن ذلك المبيد له تأثير تراكمى بينما إذا كانت النتيجة عبارة عن رقم ٢ أو أقل فإن ذلك معناه أن المبيد المختبر له تأثيرات تراكمية قليلة. فعلى سبيل المثال، كانت قيمة الجرعة

المميتة النصفية الحادة لمبيد الدلدرين على ذكور الفئران تساوى ١٠٢ مجم/ كجم بينما الجرعة المميتة النصفية بعد ٩٠ يوماً كانت تقدر بـ ٨,٢ ملجم/ كجم، ومن ثم فإن قيمة الدليل المزمن أو دليل التأثير المزمن تم حسابه وأصبح ١٢,٥ . أيضاً، فمن خلال الشكل (٢-٢) يمكن تفهم الفرق بين خط السمية الخاص بالجرعة الحادة وبين الآخر الخاص بالجرعات على مدى ٩٠ يوماً.



شكل (٢-٢): يبين خط السمية المعبر عن الاستجابة لكل من اختبار الجرعة الواحدة و الـ ٩٠ جرعة لمبيد الوارفارين (Hayes, 1975).

بناءً على ذلك، فقد تطورت طرق البحث العلمى الخاص بتقدير التأثيرات السامة التى تحدثها المبيدات وأصبحت الوسائل المتبعة فى تقييم وتقدير تلك التأثيرات قد أخذت فى اعتبارها عنصر وقت التعرض أو عدد مرات معاملة الحيوان التجريبى بالجرعة المختبرة من المبيد المدروس ومن ثم فقد أمكن تقسيم فترات تعرض الحيوانات ومعاملتها بالمبيد إلى عدة

أقسام كالآتي:

١- **الاختبارات الحادة (Acute)**: سواءً كانت عن طريق الفم أو الجلد أو الاستنشاق وفيها يتم تقديم الجرعة المختبرة من المبيد المدروس لمرة واحدة فقط وبعدها يمكن متابعة الحيوانات وملاحظتها لفترة لا تقل عن ١٤ يوماً.

٢- **الاختبارات تحت الحادة (Subacute)** أو المدى القصير (Short-Term): سواءً كانت عن طريق الفم أو الجلد أو الاستنشاق وفيها يتم تقديم الجرعة المختبرة من المبيد المدروس لعدة مرات تبدأ من مرتين وحتى ٣٠ مرة.

٣- **الاختبارات تحت المزمنة (Subchronic)**: سواءً كانت عن طريق الفم أو الجلد أو الاستنشاق وفيها يتم تقديم الجرعة المختبرة من المبيد المدروس لمدة ٩٠ يوماً يتم أثناءها متابعة حالة الحيوانات من خلال إجراء العديد من التحاليل والاختبارات الإكلينيكية من تحاليل لصورة الدم وأنشطة بعض الإنزيمات كما سيأتى عرضه فيما بعد.

٤- **الاختبارات المزمنة (Chronic)** سواءً كانت عن طريق الفم أو الجلد أو الاستنشاق وفيها يتم تقديم الجرعة المختبرة من المبيد المدروس لفترة ٢٤ شهراً للفئران أو ١٢ شهراً للكلاب يتم أثناءها متابعة حالة الحيوانات من خلال إجراء العديد من التحاليل والاختبارات الإكلينيكية من تحاليل لصورة الدم وأنشطة بعض الإنزيمات.

وفى حقيقة الأمر، فإن هذه الفترات قد تم تحديدها على أساس احتمالية وتوقع حدوث تعرض الإنسان للمبيد بداية من التعرض ليوم واحد أو حتى ساعات قليلة ويتدرج حتى يتم توقع ما يُحدثه المبيد فى حالة تعرض الإنسان له من خلال ما يسمى بالتعرض المهنى (Occupational Exposure) كما هو الحال فى عمال الرش وعمال المصانع القائمين بتصنيع وتجهيز مستحضرات ذلك المبيد أو حتى تعرض المستهلك الآدمى لمتبقيات ذلك المبيد بصورة شبه يومية من خلال تناول سلع غذائية تحتوى على متبقيات ذلك المبيد نتيجة لتطبيقه

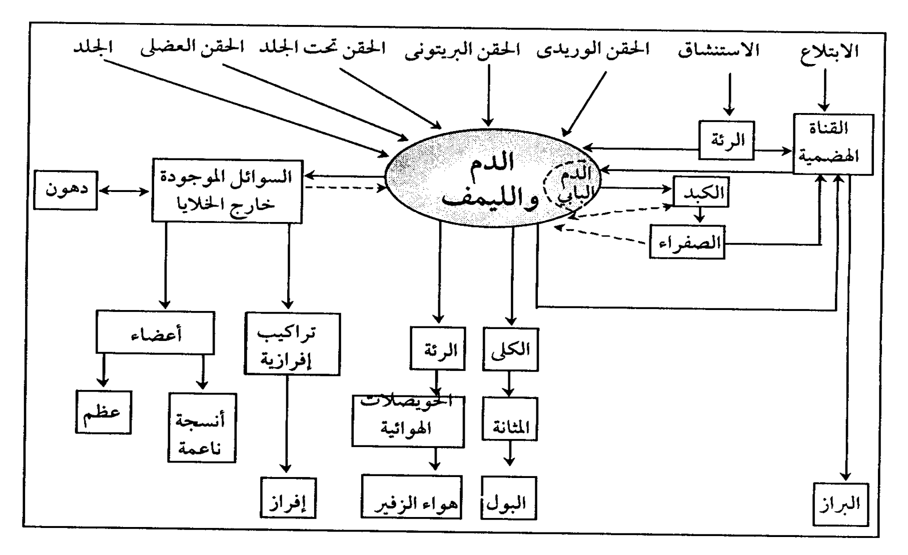
فى مجال مكافحة الآفات.

من جهة أخرى، فإنه تجب الإشارة هنا إلى أن الدراسات التى يتم إجراؤها من أجل اختبار سمية المبيدات على الحيوانات المعملية، فإنها فى الواقع لا تقتصر على تقدير الجرعة أو الجرعات المختبرة من المبيد المدروس من خلال الفم فقط بل قد تكون عن طرق تعريض الحيوانات لجرعات المبيد من خلال عدة طرق مختلفة يذكر منها تقديم الجرعة عن طريق الفم (Oral) وفيها قد يتم تقديم المبيد المختبر بأنبوبة مَعِدية [Stomach tube (Gavage)] أو من خلال شرب الحيوان التجريبى للماء المحتوى على التركيز المراد اختباره من المبيد (Drinking) أو من خلال تغذية الحيوان التجريبى على الغذاء الذى سبق خلطه بالجرعة المختبرة من المبيد (Feed mixing).

أيضاً، فقد يتم معاملة الحيوان التجريبى بالجرعة المختبرة من المبيد المدروس من خلال الحقن فى الوريد أو الحقن العضلى أو الحقن تحت الجلد أو الحقن فى التجويف البريتونى وهنا، فإنه فى حالة الحقن عادة ما يفضل أن يكون الاختبار من نوع الجرعة الحادة حتى يمكن تجنب التأثير المؤلم لعملية الحقن على الحيوان. كذلك، فقد يمكن تقديم الجرعة من خلال معاملة سطح الجلد (بعد إزالة الشعر) (Dermal) أو من خلال الاستنشاق (Inhalation) أو من خلال تقطير المبيد (وضع قطرات من المبيد) على العين. وعموماً، فإن هذه الطرق مذكورة بكامل تفاصيلها العملية بالعديد من المراجع والتى يذكر منها (Hayes 1989, 1994) وهذه فى مجملها قد أُطلق عليها اسم بروتوكولات وذلك من أجل توحيد الطرق المتبعة لاختبار سمية المبيدات. إضافة إلى ذلك، فإنه من الممكن الحصول على تلك البروتوكولات من خلال شبكة للمعلومات (الإنترنت) من خلال العنوان التالى:

http://www.epa.gov/OPPTS-Harmonized

مما سبق يتضح أن تعرض الكائن الحى لأى مادة سامة مثل المبيدات قد يأخذ صوراً متعددة تكون نهايتها أن تصل هذه المادة السامة أو المبيد إلى الدم وهذا ما يوضحه الشكل (٢-٣).



شكل (٢-٣): يوضح أهم الطرق المختلفة لامتصاص المبيد و وصوله للدم وتوزيعه وإخراجه من الجسم (نقلاً عن Rosman and Klaassen, 1996).

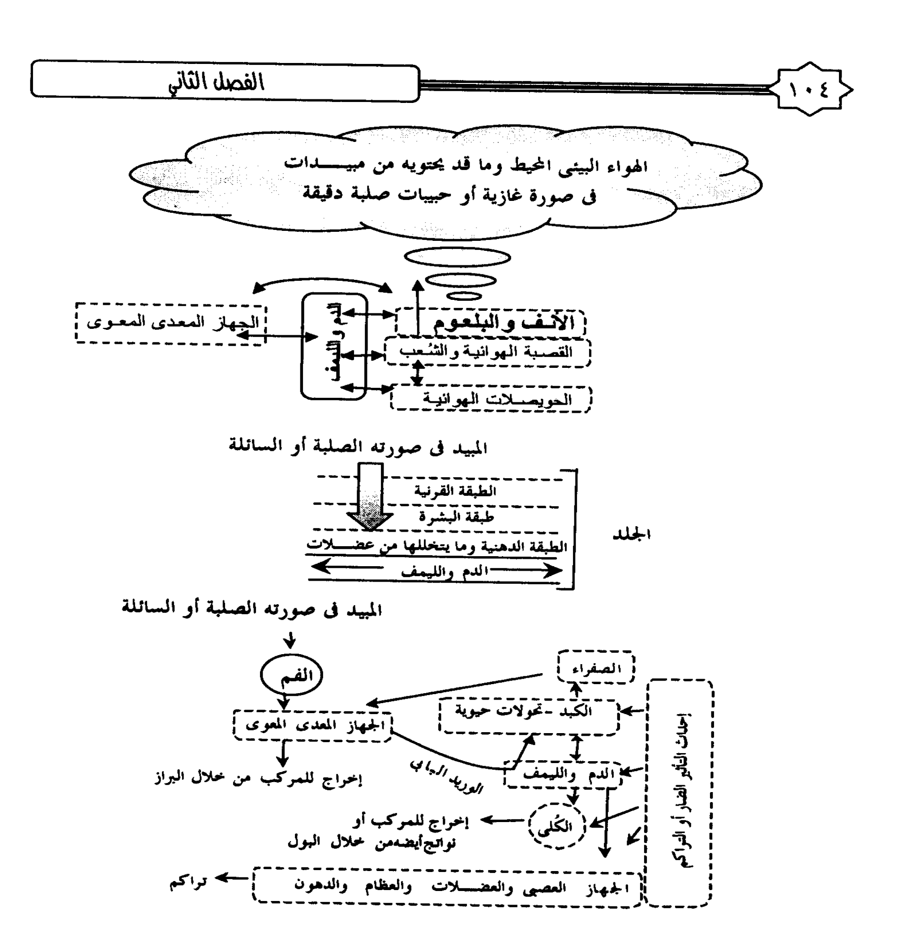
وعموماً، فإنه كان لزاماً إجراء استعراض للخطوات الأساسية التى يسلكها المبيد حتى يصل إلى هدفه البيولوجى بداخل جسم الكائن الحى وهذا بالطبع يختلف من كائن إلى آخر، ولكن سيكون الحديث هنا فيما يتعلق بالثدييات. بمعنى آخر، فإنه إذا تم تعرض أحد الثدييات لمبيد ما، فإن ذلك التعرض غالباً إما أن يكون من خلال الفم، أو الجلد أو الاشتنشاق، إلا أنه مهما كانت طريقة التعرض، فإن المبيد يسلك طريقاً من خلال عدة خطوات وهى الامتصاص (Absorption)) أو النفاذية (Penetration)، بعد ذلك يحدث لذلك المبيد عمليات التوزيع (Distribution) بواسطة الدم وسوائل الجسم ليصل إلى الأعضاء والأجهزة المختلفة والتى من خلالها يتعرض لتفاعلات التحولات الحيوية (Biotransformation) وبعد ذلك، فقد يحدث لذلك المبيد (سواءً المركب الأصلى أو نواتج أيضه) عمليات التخزين (Storage) أو الإزالة (Elimination) من جسم الكائن الحى من

خلال الإخراج (Excretion). وفى الحقيقة، فإن تلك الخطوات لم تكن من السهولة التوصل إلى معرفتها إلا من خلال العديد من الدراسات البحثية على مدار العشرات من الأعوام. وفيما يلى استعراض ملخص عن تلك الخطوات التى يمر بها المبيد منذ لحظة التعرض له.

الخطوة الأولى: نفاذية المبيد Penetration:

وجد أن نفاذية المبيدات تبدأ أساساً منذ اللحظة التى يتم فيها التعرض للمبيد. وحيث إن طرق التعرض للمبيدات متعددة، فقد يكون التعرض من خلال الجلد، أو الفم، أو الاستنشاق. فقد وجد أنه إذا كان التعرض من خلال الجلد، فإن نفاذية المبيدات لوحظ أنها تتحكم فيها العديد من العوامل المتداخلة معاً مثل: قطبية المبيد واحتواؤه على مذيبات عضوية، وقيمة الجرعة التى تم التعرض لها وقدرة الجسم على أيضه وإخراجه. بمعنى آخر، فقد يتم امتصاص المبيد غير القطبى ويتم تخزينه بالطبقة الدهنية تحت الجلد. أما فى حالة نفاذية المبيد من بعد التعرض له من خلال الفم (متبقيات المبيد الموجودة بالطعام أو مياه الشرب أو حالات الانتحار)، فإن امتصاص المبيد تتحكم فيه عوامل كثيرة مثل درجة ذوبانه بسوائل الفم والبلعوم ومن ثم درجة قطبيته وتأثره بالسوائل الهاضمة بالمعدة والسوائل المخاطية بالأمعاء ونفاذيته من خلال الطبقات العديدة لهذه الحواجز حتى يصل إلى الدم.

وفى حالة التعرض لمبيد ما من خلال الاستنشاق، فقد يكون ذلك عن طريق استنشاق الأبخرة المتطايرة من المبيد أو المساحيق الجافة له أو استنشاق ضبابه. فى تلك الحالات، فإنه على حسب قُطر حبيبات المبيد على حسب ما إذا كان المبيد سوف يصل إلى الرئتين أو يتم إزالته بواسطة الحاجز الفمى البلعومى. أما الحبيبات ذات أقطار أقل من ٣ ميكرومتر، فهى التى تصل إلى الحويصلات الهوائية وتترسب فيها. وعموماً، فإن خطورة التسمم بالاستنشاق تكون أكبر بكثير من التسمم بالفم وذلك بسبب أن الحويصلات الهوائية تتصل مباشرة بالأوعية الدموية. وعلى أية حال، فإنه من الممكن توضيح أهم طرق التعرض للمبيدات وامتصاص الكائن لها من خلال الشكل (٢-٤).



شكل (٢-٤): يوضح أهم طرق التعرض وامتصاص الثدييات للمبيدات.

وعموماً، فإنه مهما كانت الوسيلة التى تم التعرض من خلالها للمبيد، فإنه تبعاً للتركيب الجزيئى للمبيد ووزنه وحجمه الجزيئى، تتحدد معه ميكانيكية امتصاصه وانتقاله بل ونفاذيته ليصل إلى الدم وذلك إما من خلال الانتشار السلبى (Passive diffusion) أو الانتشار الميسر (Facilitated diffusion) أو من خلال النقل النشط (Active transport). وأى من هذه الميكانيكيات لها دورها فى امتصاص المبيد عبر العديد من الحواجز الخلوية

والنسيجية ليصل إلى الدم. وعلى أية حال، فقد سبق وتم شرح لتلك الميكانيكيات على مستوى الغشاء الخلوى بالعديد من المراجع العربية والتى منها (الملوثات البيئية والتسمم الخلوى، للدكتور علاء الدين بيومى عبد الخالق).

الخطوة الثانية: توزيع المبيد Distribution:

عموماً، وجد الكثير من العلماء أن عملية توزيع المبيد بواسطة الدم إلى أجهزة الجسم عادة ما تكون سريعة فى البداية وذلك يكون اعتماداً على طبيعة الدورة الدموية. وعلى أية حال، فإن كلاً من مستوى التعرض إن كان حاداً أو مزمناً ومن ثم درجة تركيز المبيد بالدم وجد أنها تتأثر بالعديد من العوامل مثل درجة ذوبان المبيد فى سيرم الدم وارتباط المبيد ببروتينات الدم وكرات الدم الحمراء وما بها من هيموجلوبين وكذلك ارتباطه بخلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية وبروتينات الألبيومين والجلوبيولين. أيضاً قد يكون هناك عامل آخر أكثر أهمية وهو ما إذا كان المبيد من النوع الذى يتراكم فى الأنسجة (خاصة الدهنية) أم لا.

إضافة إلى ما سبق، فإن معامل توزيع المبيد ما بين مكونات الدم وبين الأعضاء التى يصل إليها الدم وجد أنه من العوامل المحددة لبقاء المبيد فى الدم ومن ثم تتأثر درجة توزيعه فيها بين الأعضاء المختلفة. كذلك، فإن كلاً من مستوى الجرعة (كبيرة أم ضئيلة) وتكرار التعرض لها (تعرض حاد أم مزمن) وجد أنها من العوامل التى تتحدد عليها درجة توزيع المبيد بين الأعضاء وذلك بالقطع سيكون ذو علاقة بطبيعة تفاعلات التحولات الحيوية وأيضاً بكفاءة الجسم على إزالة وإخراج المبيد أو نواتج أيضه من الجسم.

من جهة أخرى، فقد تتم عمليات التوزيع فى خلال ساعات قليلة قد تبدأ من دقائق معدودة وقد تمتد إلى ما يقارب ١٦ ساعة وذلك بمعنى أن يصل المبيد الذى تم التعرض له إلى أقصى تركيزاته فى الأعضاء المختلفة، وهذا بالطبع يختلف من عضو إلى آخر. بعد ذلك، فإن الكميات الكبيرة التى يصل إليها المبيد فى بعض الأعضاء تبدأ فى الانخفاض بينما تزداد فى أعضاء أخرى، مما يفيد أن هناك عمليات إعادة توزيع للمبيد (Redistribution) خاصة إذا ما كان هناك تعرض متكرر للمبيد (تعرض مزمن). فى تلك الحالة، فإن عمليات إعادة

التوزيع تكون هى الأساس فى طبيعة توزيع المبيد بين الأعضاء والأنسجة المختلفة، حيث تكون هناك عمليات تراكم للمبيد فى الدهون وقد يصل المبيد بعد تكرار الجرعات إلى ما يسمى بالاستقرار (Plateau) أو التوازن (Equilibrium) (علاقة تركيز المبيد بالدم وبين تركيزه بالأعضاء المختلفة).

من جهة أخرى، فإن سمية المبيد على الإنسان أو الثدييات لوحظ أنها تتأثر بشدة بعمليات التوزيع فيما بين الأعضاء بل ونقله من الدم إلى أعضاء تكون فى غاية الخطورة والحساسية مثل المخ حيث قد وجد أن المبيد لكى يصل إلى المخ، فلابد له من أن ينفذ من خلال الحاجز الدموى المخى (Blood Brain Barrier) وهذا بالطبع يكون فى غاية الصعوبة النفاذ من خلاله خاصة فى حالة المبيدات القطبية (Polar)، بينما المبيدات غير القطبية (Non-polar)، فمن الممكن وصولها للمخ بسهولة أكبر.

نفس الشيء، بالنسبة لحاجز آخر وهو المشيمة (Placenta) التى تحتفظ بداخلها على الأجنة أثناء نموها. وعموماً، فقد وجد أن الحاجز المشيمى (Placental barrier) أقل تخصصاً، وأقل كفاءة من الحاجز الدموى المخى، حيث قد ينفذ من المشيمة بعض المبيدات القطبية لتصل إلى الجنين. أما بالنسبة للمبيدات غير القطبية (المحبة للدهون)، فهى لا تجد أية صعوبة فى النفاذ من المشيمة لتصل إلى الجنين.

وعموماً، فقد قام العديد من الباحثين بإثبات وصول المبيدات (بعد تعليمها إشعاعياً) إلى الأجنة عبر المشيمة محدثة بذلك العديد من التأثيرات السامة (موت أو تشوهات أو تغيرات كيميائية حيوية) على الأجنة فى بداية تكوينها (Embryotoxicity) أو فى مراحلها التكوينية النهائية (Fetotoxicity) وذلك بسبب أن ميكانيكيات الإزالة والإخراج لدى تلك الأجنة لم تكتمل بعد. إضافة إلى ما سبق ، فقد تنتقل بعض المبيدات من خلال لبن الرضاعة من الأم إلى حديثى الرضاعة وهذا ما أثبتته العديد من الدراسات (Reem-Ziada,2003).

الخطوة الثالثة: تخزين المبيدات بالأنسجة Storage:

وجد أن تخزين المبيدات بل وتراكمها بالأنسجة يحدث فى حالة المبيدات الثابتة والمحبة للدهون (Lipophilic) مثل المبيدات الكلورينية العضوية. وعموماً، فهناك العديد من

العوامل المحددة لطبيعة تخزين المبيدات بأنسجة الجسم، مثل الجنس والسلالة والعمر والحالة الغذائية ومعدلات التوزيع والنفاذية من الحواجز المختلفة وتفاعلات التحولات الحيوية و الإزالة. على سبيل المثال، وجد أنه تبعاً للخصائص الكيميائية والفيزيائية للمبيدات الكلورينية العضوية مثل عدم القطبية وبالتالى عدم الذوبان فى الماء وأنها محبة للدهون نظراً لارتفاع قيمة معامل توزيعها بين الدهن والماء وبالتالى تراكم فى الأنسجة الدهنية، فقد كان من الصعوبة قابليتها لعمليات الأيض الحيوية والتدهور الحيوى وبالتالى صعوبة قابليتها للإخراج فى صورة نواتج أيضية غير نشطة.

ومن أهم الأعضاء التى تتراكم فيها المبيدات الكلورينية هى الكبد و الكُلى والجهاز العصبى بالإضافة إلى الأنسجة الدهنية. وقد أوضحت الدراسات على الإنسان والحيوان بوجود علاقة لوغاريتمية-لوغاريتمية بين معدل التناول اليومى لمركب (DDT) وبين مستوى متبقياته فى النسيج الدهنى وذلك إلى حد الوصول إلى مستوى الثبات (Plateau) والتى عندها تظهر معدلات الإخراج وتبدأ بتناسبها مع معدلات التناول.

الخطوة الرابعة: التحولات الحيوية Biotransformation:

بصورة مختصرة، يُقصد بالتحولات الحيوية بأنها مجموعة التفاعلات الحيوية التى تحدث بداخل خلايا وأنسجة وأعضاء جسم الكائن الحى والتى تهدف إلى محاولة البقاء على قيد الحياة. ومن هذه التفاعلات، تلك التى يتعرض لها المبيد عند وصوله إلى داخل خلايا وأنسجة الكائن الحى. على سبيل المثال، فقد تتعرض جزيئات المبيد إلى تفاعلات أكسدة أو اختزال أو تحلل مائى أو اقتران بجزيئات حيوية تتوفر فى أنسجة الكائن مثل الجلوتاثيون وغيره. وفى نهاية هذه التفاعلات، فقد يتحول المبيد إلى مركب آخر أكثر سمية أو أن يتحول إلى نواتج أيضية (Metabolites) أقل سمية ومن ثم قد تكون النتيجة النهائية فى معظم الأحوال هو تغير الصفات الطبيعية والكيميائية لجزيئات المبيد مما يترتب عليه زيادة إمكانية إزالته وإخراجه خارج الجسم. وعموماً، فإن هذا ما سيأتى استعراضه بشىء من التفصيل فيما بعد بهذا الفصل.

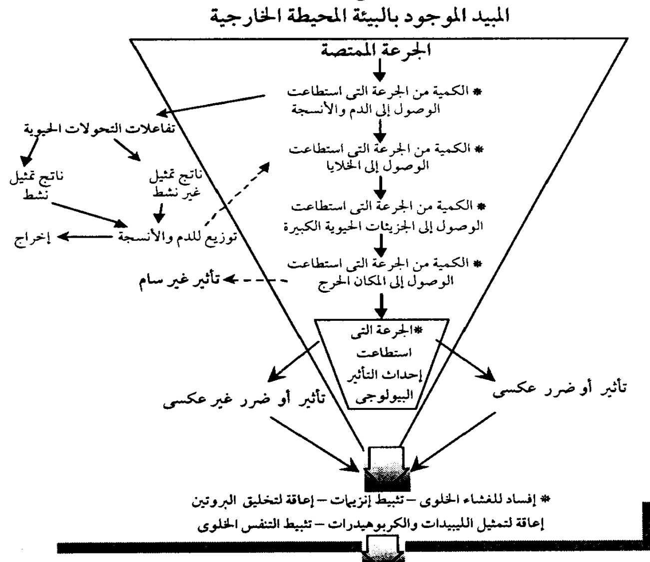
الخطوة الخامسة: الإزالة والإخراج Elimination and Excretion:

إن إزالة وإخراج المواد السامة بما فى ذلك المبيدات من جسم الإنسان والثدييات بصفة عامة وجد أنها من العمليات التى تكون خاضعة لعدة أنظمة، منها حصيلة التفاعلات الحيوية التى تعرض لها المبيد ومن ثم قابليته للإزالة (تحول صورته من جزىء عديم القطبية إلى جزىء قطبى ومن ثم قابل للذوبان بالماء والسوائل البيولوجية)، بناءً عليه قابليته للإخراج من الجسم. أما من حيث الإخراج نفسه، فهو يتم من خلال عدة مسالك، من أهمها الإخراج الكلوى والكبدى وقد يكون من خلال مسالك أخرى والتى تعتبر أقل من حيث الكفاءة أو الكم الذى يتم الإخراج من خلاله وذلك مثل العرق والإفرازات المخاطية من الفم (اللعاب) والأنف وكذلك وإفراز اللبن (أثناء الرضاعة). أيضاً، فقد أمكن إثبات أن هناك وسائل إضافية قد تكون غير معنوية لإزالة المبيدات وذلك عن طريق بعض الأنسجة غير الحيوية مثل الأظافر والشعر.

وعموماً، فإنه من خلال الأعضاء الرئيسية مثل الكبد والكُلى، فهما من الأعضاء الأساسية للإخراج حيث يحدث بهما (خاصة الكبد) العديد من تفاعلات التحولات الحيوية (Biotransformation) للمبيد والتى من بعدها تبدأ عمليات إخراج نواتج تلك التفاعلات من خلال الإفراز الصفراوى لتصل إلى الأمعاء ومنها للبراز (إخراج كبدى) أو تفرز من خلال البول (إخراج كلوى).

وعلى أية حال، فمن خلال تلك الرحلة، يبدأ المبيد أو نواتج أيضه (خاصة إذا كانت نشطة) فى إحداث العديد من التأثيرات السامة على هذين العضوين سواءً تأثيرات من خلال إحداث تغيرات وظيفية (Physiological) أو نسيجية (Histological) والذى قد يؤدى الأمر إلى حدوث موت لبعض الأنسجة بالتنكرز (Necrosis) أو موت خلوى فسيولوجى (Apoptosis) مما قد يؤدى إلى فشل فى وظيفة أى من هذين العضوين نتيجة التأثير على الخلايا الكبدية بالكبد أو على الوحدات النفريدية والأنبيبات الكلوية بالكُلى. وعموماً، فإنه من العوامل المؤثرة على إخراج المبيدات، نجد درجة قطبيتها ومن ثم حبها للذوبان فى الدهون (Lipophilic) وبالتالى تراكمها فى الأنسجة الدهنية بالكبد والكُلى وغيرهما محدثة بذلك العديد من الأضرار. وعموماً، فإن النسبة بين الإخراج الكبدى والكلوى يتوقف على حسب نوع المبيد ونوع الكائن.

مما سبق يتضح أن المبيد منذ أن يتم التعرض له وحتى يصل إلى هدفه البيولوجى (مكان إحداثه لتأثيره السام)، فإنه يتعرض للعديد من الحواجز والتغيرات مما يؤثر فى النهاية على مقدار الجرعة التى تصل إلى مكان إحداثه لفعله. بمعنى آخر، قد أمكن إثبات أن هناك فقدان للمبيد أو أن هناك فرقاً بين الجرعة التى تم التعرض لها وبين الجرعة من المبيد التى تصل لمكان إحداث التأثير السام والتى تكون أقل عن ما يتم التعرض إليه بسبب ما قد سلف ذكره من مراحل النفاذ والتوزيع والتحولات الحيوية والإخراج. وعموماً، فإن ذلك الفقدان يمكن التعبير عنه من خلال الشكل (٢-٥).



شكل (٢-٥): يوضح مدى تدرج الانخفاض بين الجرعة التى تم التعرض إليها وبين الجرعة من المركب الأصلى أو ناتج أيضه التى استطاعت الوصول إلى مكان تأثيرها البيولوجى بداخل الخلايا مما يؤدى إلى حدوث استجابة من الكائن الحى على هيئة تغيرات فسيولوجية أو سلوكية.

مما سبق، فإنه بأخذ جميع العوامل سالفة الذكر فى الاعتبار، فقد أمكن تصميم العديد من الطرق والبروتوكولات التى يمكنها دراسة سمية المبيدات. تلك الطرق قد وضعت فى اعتبارها العديد من العوامل ذات الصلة بقياس نوعية التأثير السام للمبيد وذلك مثل نوع

الحيوان التجريبـى، نوع الجنس، طريقة التعريض، تحديد قيمة الجرعة أو الجرعات المختبرة من المبيد، الفترة الزمنية للتعرض إن كانت حادة أم تحت حادة، تحت مزمنة أو مزمنة، تحديد القياسات الكمية التى يجب تقديرها بداية من وزن الحيوان وحتى تقدير المكونات الحيوية المختلفة والتى تعبر عن مدى تأثر الوظائف الفسيولوجية والكيميائية الحيوية المختلفة التى لها دور هام فى حياة الحيوان التجريبى بالمبيد المختبر. أيضاً، فقد تشتمل هذه الطرق على الدراسات الخاصة بتأثير المبيد على التركيب النسيجى حيث قد يكون المبيد ذو تأثير ممرض من خلال إحداثه تغيرات تركيبية للأنسجة (Histopathological effects). ليس هذا فحسب، بل يجب التأكد وإثبات ميكانيكية إحداث المبيد لفعله السام. كذلك، فلابد من معرفة ميكانيكية إحداثه للموت الخلوى.

فعلى سبيل المثال، قد أمكن تقسيم القياسات المختلفة التى يجب إجراؤها على الحيوانات التجريبية إلى أكثر من مجموعة من الاختبارات وذلك كما قام بوصفها العالم (Hayes, 1989) وذلك كالآتى:

* - **الملاحظة والفحص اليومى للحيوانات:** وتشمل وزن الحيوان وحساب معدلات النمو ومعدلات استهلاك الغذاء والماء.
* - **ملاحظات خاصة عند تشريح الحيوانات:** وتشمل وزن الأعضاء وملاحظة أى تغيرات مورفولوجية عليها بل ويمتد الأمر إلى عمل فحوصات نسيجية.
* - **التقديرات الإكلينيكية:** وتشمل فحص شامل لصورة الدم مثل تقدير عدد كرات الدم الحمراء وتقدير نسبة الهيموجلوبين والهيماتوكريت وكذلك تقدير لعدد خلايا الدم البيضاء بأنواعها وغير ذلك من قياسات للدم. أيضاً يتم تقدير العديد من المكونات الحيوية بالدم والسيرم مثل البيلوريوبين (Bilirubin) والكيرياتينين (Creatinine) والجلوكوز (Glucose) والبروتين الكلى والكوليستيرول واليوريا وكذلك قياس أنشطة العديد من الإنزيمات مثل الأميليز (Amylase) والأسيتيل كولين إستريز [Acetylcholinesterase (AchE)] واللاكتات ديهيدروجينيز (Lactate dehydrogensae) والفوسفاتيز القلوى (Alkaline phosphatase) وإنزيمات نقل مجموعة الأمين [glutamic-oxaloacetic Transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT)] والمونوأمين أوكسيديز (Monoamine oxidase) وإنزيمات (ATPases) وكذلك إنزيم (Neurotoxic esterase) وغير ذلك



من إنزيمات قد تفيد فى معرفة وتحديد التأثير الذى يقوم به المبيد فى إحداثه لسميته.

كذلك، فقد أمكن تقسيم الدراسات المتعلقة بسمية المبيد إلى العديد من الأقسام أو المراحل التى يجب إجراؤها مع أى مبيد أثناء اختباره. تلك المراحل يمكن وصفها فى النقاط التالية:

- **السمية الحادة (ACUTE TOXICITY)**: ومنها يتم تقدير العديد من القياسات التى من أهمها قيمة الجرعة الحادة المميتة النصفية (LD_{50}) سواءً عن طريق الفم أو الجلد أو الاستنشاق، وذلك على ذكور وإناث الحيوانات التجريبية والتى يجب أن تكون شاملة للقوارض (Rodents) وغير القوارض (Non-rodents) وبعدها يتم ملاحظة الحيوانات لفترة لا تقل عن ١٤ يوماً.
- **السمية تحت الحادة (subacute toxicity)**: ومنها يتم استنتاج التأثير السام للمبيد نتيجة تعريض الحيوانات المعملية للجرعات المتكررة على الفترات التى ينص عليها البروتوكول المتبع (والتى تتراوح ما بين جرعتين إلى ٣٠ جرعة سواءً تلك الجرعات يتم إعطاؤها يومياً بواقع ٧ جرعات / أسبوع أو ٥ جرعات/ أسبوع بمعنى استراحة للحيوانات لمدة يومين) وبعدها يتم ملاحظة الحيوانات للفترات التى ينص عليها البروتوكول المتبع.
- **السمية تحت المزمنة (subchronic toxicity)**: ومنها يتم استنتاج التأثير السام للمبيد نتيجة تعريض الحيوانات المعملية للجرعات المتكررة على الفترات التى ينص عليها البروتوكول المتبع (والتى تتراوح ما بين أكثر من ٣٠ – ٩٠ جرعة سواءً تلك الجرعات يتم إعطاؤها يومياً بواقع ٧ جرعات/ أسبوع أو ٥ جرعات/ أسبوع بمعنى استراحة للحيوانات لمدة يومين) وبعدها يتم ملاحظة الحيوانات للفترات التى ينص عليها البروتوكول المتبع.
- **السمية المزمنة (CHRONIC TOXICITY)**: ومنها يتم استنتاج التأثير السام للمبيد نتيجة تعريض الحيوانات المعملية للجرعات المتكررة على الفترات التى ينص عليها البروتوكول المتبع (ويتم فيها إعطاء الجرعات على فترات تصل إلى عام أو عامين). من هذه الدراسة، يتم استنتاج ما إذا كان للمبيد تأثير تراكمى أم لا. كذلك يتم استنتاج التأثير على الأعضاء المختلفة (Organ Toxicity)، التأثيرات على الجهاز التناسلى والتناسل (Reproductive Effects) والتأثيرات التشوهية (Teratogenic

Effects) والتأثيرات الطفرية (Mutagenic Effects) والتأثيرات المسرطنة (Carcinogenic Effects) سواءً على الحيوانات المعاملة أو جيل الأبناء وكذلك الأيض الحيوى فى الإنسان والحيوانات وكذلك عمليات التحولات الأيضية (Fate in Biotransformation and Humans and Animals).

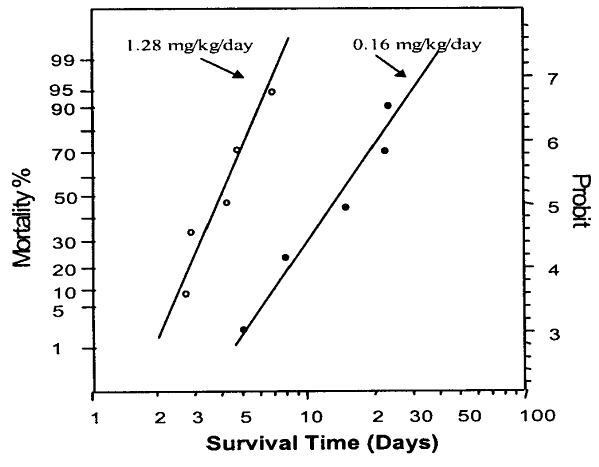
- **التأثيرات المبيئية (ECOLOGICAL EFFECTS)** : ومنها يتم استنتاج تأثير المبيد على الطيور (Effects on Birds) وكذلك على العديد من الكائنات المائية (Effects on Aquatic Organisms) وتمتد الدراسات أيضاً لتشمل الكائنات الأخرى غير المستهدفة .[Effects on other animals (Nontarget species)].
- **المآل البيئى للمبيد (ENVIRONMENTAL FATE)**: ويشمل الكشف عن نواتج تدهور المبيد فى التربة والماء الأرضى ومياه الأنهار وفى النباتات.
- **استنتاج دلائل التعرض (EXPOSURE GUIDELINES)**: وتشمل العديد من القياسات التى يذكر منها:

NOEL:	No Observed Effect Level.	*- مستوى عدم ملاحظة التأثير.
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level.	*- مستوى عدم ملاحظة التأثير المعاكس.
ADI :	Acceptable Daily Intake.	*- المسموح بتناوله يومياً.
MCL :	Maximum Contaminant Level (USA-Safe Drinking Water Act).	*- أقصى مستوى من المادة الملوثة (تبعاً للقانون الأمريكى الخاص بمياه الشرب الآمنة).
HA :	Health Advisory.	*- علاقة المبيد بالصحة العامة.
TLV :	Threshold Limit Value.	*- قيمة الحد الحرج.
RfD :	Reference Dose.	*- الجرعة المرجعية.
LEL :	Lowest Effect Level.	*- أقل مستوى مؤثر.

من خلال ما سبق تقديمه، فقد كان ولابد أن تكون اختبارات تحديد مقدرة ثبات المبيد وتقدير معدلات انهياره أن تكون بالأهمية بمكان وذلك حتى يتم تجنب ما أحدثته المبيدات التابعة لمجموعة المركبات الكلورينية العضوية التى اتضح أنها شديدة الثبات فى البيئة (بسبب خصائصها الكيميائية التى تجعلها شديدة الذوبان والتراكم فى الأنسجة الدهنية ومن ثم قلة

معدلات إخراجها وانخفاض معدلات انهيارها الضوئى والحرارى)، مما كان عليه إحداثها لتأثيرات سامة عديدة لم تكن فى الحسبان عند بداية استخدامها فى مكافحة الآفات أثناء الحرب العالمية الثانية، وهذا ما سيأتى عرضه بالتفصيل فى الفصل القادم.

بناءً على ذلك، نشأت الأفكار الخاصة بقياس الوقت اللازم الذى يستهلكه المبيد حتى يُحدث تأثيره السام على الحيوان التجريبى فى صورة استجابة يمكن قياسها كمياً والتى تكون الموت فى معظم الأحوال. من هنا جاء مصطلح الوقت اللازم لقتل ٥٠ ٪ من تعداد الكائنات المختبرة [Lethal time 50 (LT_{50})]. وفى الحقيقة، فإن ذلك المقياس يتم تقديره كمياً من خلال العلاقة بين لوغاريتم الزمن الذى اشتمله الاختبار وبين النسبة المئوية للموت الموزعة على هيئة تقسيم بروبيت وذلك كما يوضحه الشكل (٢-٦).



شكل (٢-٦): يوضح خطوط السمية التى تعبر عن قيم الوقت اللازم لقتل ٥٠ ٪ (LT_{50}) بعد تناول الفئران المعملية لمستويين من الجرعات الأولى ١,٢٨ ملجم/ كجم/ يوم والمستوى الآخر ٠,١٦ ملجم/ كجم/ يوم من مبيد الوارفارين (Hayes, 1975).

وفى حقيقة الأمر، فعلى الرغم من ضرورة توافر صفة التكرارية للنتائج المتحصل عليها، فإن عملية تقدير سمية مبيد ما تجاه كائن حى عبارة عن عملية تتداخل بها العديد من

الاعتبارات والتى تدخل فى أساسها الحصول على العديد من القياسات الكمية التى تستخدم فيها العديد من المعايير الإحصائية. تلك المعايير فى الواقع تتعلق فى البداية بالمسائل التجريبية مثل عدد الحيوانات اللازم لكل جرعة، اختيار مستوى الجرعات، عدد المكررات لكل جرعة، إجراء التحليل الإحصائى لمعرفة ما إذا كان هناك فروق معنوية فيما بين الاستجابات (التأثيرات) المتحصل عليها. وعموماً، فإن هذه الاعتبارات الإحصائية متوافرة فى العديد من المراجع والتى يذكر منها (Fisher and Yates, 1963). وحديثاً، فقد أصبح متوافراً الآن العديد من برامج الحاسب الآلى (الكمبيوتر) المتخصصة فى التحليل الإحصائى للبيانات المتحصل عليها وذلك مثل برنامج ساس (SAS).

وحديثًا ، منذ بداية الثمانينات فقد أمكن استخدام تقنيات زراعة الخلايا الحيوانية خارج الجسم الحى (in vitro) وتوجيها في مجال علم السموم لتكون هدفًا بيولوجيًا لدراسة سمية مبيدات الآفات لاستنتاج ما يعرف باسم السمية الخلوية (Cytotoxicity) . فى هذا المجال ، أثبتت الدراسات أن الخلايا الحيوانية المزروعة تمثل هدفًا بيولوجيًا يقدم العديد من المميزات من شدة الحساسية والتجانس الشديد وتكرارية النتائج المتحصل عليها وسرعة الأداء والتقليل من عدد الحيوانات المستخدمة ولذلك فقد أطلق على مجال استخدام الخلايا الحيوانية المزروعة في دراسة سمية المبيدات وغيرها من المواد السامة اسم الطرق البديلة (Alternative methods) . وفي تلك الطرق أمكن قياس وتقدير السمية التى يحدثها المبيد ولكن على المستوى الخلوى سواءً على مستوى الغشاء الخلوى ، المكونات الوراثية للخلية ، النظم الكيميائية الحيوية للخلية بل وكيفية إحداث المبيد وغيره من المركبات السامة لميكانيكيات الموت الخلوى .

وللحصول على المزيد من التفاصيل المتعلقة بتلك الجزئية ، يجب على المهتم الرجوع إلى كتاب (الملوثات البيئية والتسمم الخلوى للدكتور علاء الدين بيومى عبد الخالق) .

سابعاً: الاساسيات العامة للايض والتحولات الحيوية للمبيدات

إن كلمة أيض (metabolism) ربما تستخدم بهدف يكون المقصود منه مجموع التفاعلات الكيميائية الحيوية التى تهدف إلى بقاء الكائن الحى على قيد الحياة. ومن أحد أجزاء وأنواع تلك التفاعلات وجد أنه عبارة عن عمليات أيض البروتين، أيض الدهون، عمليات الأيض التى تتوسطها الإنزيمات. أيضاً، فإن كلمة أيض قد تستخدم بهدف الدلالة على تأثير كائن حى ما بواسطة إنزيماته على التركيب الكيميائى للمبيدات وهذا بالتحديد ما يُطلق عليه اسم التحولات الحيوية وهو المقصود فى ذلك الاستعراض.

فى البداية يجب الإشارة إلى أن مشتقات أى مركب فى الأنسجة أو نواتج إخراج أى كائن حى ليست بالضرورة أن تبرهن على أن ذلك المركب قد خضع لعمليات التحولات الحيوية لذلك الكائن. بمعنى آخر، فقد تتعرض المبيدات خاصة وهى على هيئة طبقة رقيقة لتغيرات كيميائية نتيجة تعرضها للضوء أو الحرارة. كذلك، فإن إنزيمات النباتات والكائنات الدقيقة عادة ما تكون مسئولة عن مدى واسع من تفاعلات التحولات الحيوية. لذلك، فإن الإنسان أو الحيوان قد يتغذى على النباتات التى تحتوى بالفعل على مشتقات المبيد علاوة على المبيد نفسه الذى تم تطبيقه. أيضاً، فإن هناك بعض السموم والمبيدات التى تكون قد حدث لها أيض بواسطة البكتريا الموجودة بالأمعاء والتى ماتزال بالتالى خارجة عن نطاق أيض الكائن الحى نفسه سواءً كان إنساناً أو حيواناً.

بناءً على ذلك، فقد أثبتت الدراسات البحثية إلى أن المبيد بمجرد تطبيقه واستخدامه، فإنه يتعرض للعديد من التفاعلات. وعموماً، فإن المستهدف هنا فى ذلك الجزء هو استعراض تفاعلات التحولات الحيوية (Biotransformation reactions) التى يتعرض لها المبيد بداخل جسم الكائن الحى. وعموماً، فقد أمكن تقسيم تفاعلات التحولات الحيوية للمبيدات إلى قسمين: القسم الأول (Phase I reaction) ويشمل تفاعلات الأكسدة (Oxidation) والاختزال (Reduction) والتحلل المائى (Hydrolysis) للمبيدات. أما القسم الثانى (Phase II reactions)، فيشمل تفاعلات الاقتران (Conjugation) والتى فيها

يتم اقتران المبيد أو أحد مشتقاته بأحد المكونات الطبيعية بالجسم مثل حمض الجلوكورونيك لتتكون جلوكورونيدات، أو يحدث اقتران المبيد بالجلوتاثيون ليتكون حامض الميركابتيوريك، أو يحدث الاقتران مع الجليسين لتتكون أحماض الهيبيوريك ومشابهتها، أو يتم اقتران المبيد مع أيونات الثيوكبريتات لتتكون الثيوسيانات، أو يقترن المبيد مع الجلوتامين أو الهستيدين أو الليسين لتتكون مركبات اقترانية وسطية. وعموماً، فإن معظم تفاعلات الاقتران غالباً ما ينتج عنها إزالة لسمية المبيدات وذلك نتيجة لاقتران المبيدات بالمكونات الطبيعية سالفة الذكر.

وعلى أية حال، فإن كلا النوعين من التفاعلات يمكن إيضاحه من خلال الجدول (٢-١) والذى يوضح مثالاً لكل تفاعل. إضافة إلى ما سبق، فقد تكون هناك إنزيمات تشارك فى تفاعلات التحولات الحيوية وذلك مثل الإنزيمات الميكروسومية والتى تقوم بإجراء العديد من التفاعلات على المبيدات وذلك مثل إزالة الكبريت (desulfuration) ، إزالة مجموعة الكربوكسيل (decarboxylation)، التحلل المائى (hydrolysis)، تكوين حلقة إيبوكسيد (epoxidation) وإدخال الأكسجين على الكبريت (sulfoxidation)، إدخال ذرة أكسجين على ذرة النيتروجين (*N*-oxidation) وغير ذلك من تفاعلات عديدة تلعب فيها الإنزيمات المتخصصة أدواراً مهمة لإتمامها.

وعموماً، فإن من أكثر أعضاء جسم الكائن الحى احتواءً على ذلك النظام الإنزيمى هو الكبد. لذلك، فإن الكبد من أكثر الأعضاء فى الثدييات إحداثاً لتفاعلات التحولات الحيوية والتى غالباً ما يكون نتيجتها إزالة لسمية المبيدات. ومع ذلك، فهناك أعضاء أخرى مثل الكُلى والمخ والرئة والأمعاء قد تستطيع القيام بإجراء بعض تفاعلات التحولات الحيوية ولكن بنسبة قليلة قد تصل إلى ٢٠ ٪ مقارنة بما يقوم به الكبد.

جدول (٢-١): نموذج لبعض التفاعلات الكيميائية الحيوية التى تحدث للمبيدات.

اسم التفاعل/نوعه مع مثال لأحد المبيدات	الناتج

Oxidation

N-dealkylation

$R\text{-}N(C_2H_5)_2 \longrightarrow R\text{-}N(H)(C_2H_5) + HC(=O)\text{-}CH_3$

Phosphamidon → desethyl phosphamidon + acetaldehyde

O-dealkylation

$(CH_3\text{-}O)_2P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 \longrightarrow (H\text{-}O)(CH_3\text{-}O)P(=S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + H_2CO$

Methyl-parathion → desmethylparathion + formaldehyde

epoxidation

$R(H)C{=}C(R)H + O \longrightarrow R(H)C{-}O{-}C(R)H$ (epoxide)

Aldrin → dieldrin

desulfuration

$R_2P(=S)\text{-}X \longrightarrow R_2P(=O)\text{-}X$

All double bond-S organic phosphorus compounds → oxygen analogs (oxon)

Hydroxylation of ring

$O{=}C(NHCH_3)\text{-}O\text{-}C_{10}H_7 \longrightarrow O{=}C(NHCH_3)\text{-}O\text{-}C_{10}H_6\text{-}OH$

Carbaryl → 4-hydroxyl 1-naphthyl N-methyl carbamate

تابع جدول (٢-١). نموذج لبعض التفاعلات الكيميائية الحيوية التى تحدث للمبيدات.

الناتج	اسم التفاعل/نوعه مع مثال لأحد المبيدات

Oxidation (Continuous)

Hydroxylation of side chain

Carbaryl → 1-naphthyl N-hydroxylmethyl carbamate

N-oxidation

IPC → hydroxy IPC

Sulfoxidation

R–S–R → R–S(=O)–R → R–S(=O)(=O)–R

Demeton → Demeton sulfoxide → Demeton sulfone

Reduction

Reduction of nitro group

R–C₆H₄–NO_2 → R–C₆H₄–NH_2

Parathion → amino parathion

Dechlorination

R–CH(R)–CCl_3 → R–CH(R)–$CHCl_2$

DDT → DDD

Reduction of double bond

R–C(R)=CH–Cl + 2 H → R–CH(R)–CH_2–Cl

DDMU → DDMS

تابع جدول (٢-١). نموذج لبعض التفاعلات الكيميائية الحيوية التى تحدث للمبيدات.

اسم التفاعل/نوعه مع مثال لأحد المبيدات	الناتج

Hydrolysis

Hydrolysis of a phosphate ester

$R_2P(=O)-O(S)-R \longrightarrow R_2P(=O)-OH + HO(S)R$

Most organic phosphorus esters → acid + alcohol

Cleavage of amide

$R-C(=O)-N(H)(CH_3) \longrightarrow R-C(=O)-OH + H-N(H)(CH_3)$

Dimethoate (Only part of a side chain shown) → O,O-dimethyl-S-carboxyl-methyl phosphorodithioate + methyl amine

Dehydrohalogenation

$R-CH(R)-CHCl_2$ (with Cl) $\longrightarrow R-C(R)=CCl_2$

DDT → DDE

Isomerization

$(C_2H_5-O)_2P(=S)-O-R \longrightarrow (C_2H_5-S)(C_2H_5-O)P(=O)-O-R$

Parathion → O,S-ethyl p nitrophenyl phosphate

Conjugation

With glutathion

$R-CH(R)-CCl_3 + GSH \longrightarrow R-CH(R)-CCl_2(GS) + Cl^- \longrightarrow R-C(R)=CCl_2 + GSH$

DDT → DDE

إضافة إلى ما سبق، فقد أثبتت الدراسات العديدة أن هناك أنواعاً أخرى من تفاعلات التحولات الحيوية التى تتحكم فيها العديد من النظم الإنزيمية وذلك كما يتضح من الشكل (٢-٧) الذى يوضح فعل العديد من الإنزيمات على مبيد المالاثيون.

Desmethylase — **Carboxylesterase** *(to produce α- acid)*

$$\begin{array}{l} CH_3\text{-}O \\ CH_3\text{-}O \end{array}{>}\overset{S}{\overset{\|}{P}}\text{–}S\text{–}\begin{array}{l} CHCOOC_2H_5 \\ | \\ CH_2COOC_2H_5 \end{array}$$

Phosphatase — **Carboxylesterase** *(to produce β- acid)*

Malathion

شكل (٢-٧): يبين دور بعض الإنزيمات فى إحداث تدهور وتكسير لمبيد المالاثيون.

أيضاً، فهناك العديد من النظم الإنزيمية التى تلعب دوراً فى غاية الأهمية من حيث إحداث العديد من التحولات الحيوية للمبيدات. فعلى سبيل المثال وليس الحصر، النظام الإنزيمى المعروف باسم الجلوتاثيون كب-ترانسفيريز (Glutathione *S*-transferases) وهو عبارة عن نظام إنزيمى يعمل على تحفيز اقتران المبيد (كمادة غريبة) بجزىء الجلوتاثيون وذلك بهدف تحويل طبيعة المبيد إلى جزىء يمكن إخراجه على هيئة حمض ميركابتيوريك. ذلك النظام الإنزيمى وجد أنه فى الحقيقة مكون من عدة إنزيمات تختلف فيما بينها من حيث الاسم من خلال مادة التفاعل التى تتفاعل معها (المبيد). بمعنى آخر، فإن نظام (Glutathione *S*-transferases) مكون من خمس إنزيمات وهى كالآتى:

GSH *S*-alkyltransferase

GSH *S*-aralkyltransferase

GSH *S*-aryltransferase

GSH *S*-epoxidetransferase

GSH *S*-alkenetransferase

إضافة إلى ما سبق، فقد اتضح أن هناك العديد من التفاعلات الوسطية التى تحدث للمبيدات وذلك مثل تفاعلات إدخال مجاميع الميثيل (Methylation) كما يحدث للنيكوتين وبعض مركبات الكرباميت مما يكون نتيجته قلة سمية المركب الأصلى بل وتسهيل إمكانية إخراجه من الجسم. أيضاً، قد تكون هناك تفاعلات أستلة (إدخال مجموعة إسيتيل Acetylation) فى وجود المرافق الإنزيمى أ (Coenzyme A). وهكذا يلاحظ أن تفاعلات التحولات الحيوية للمبيدات بداخل جسم الكائن الحى، سواءً كانت ثدييات أم كائنات أخرى، فإنها عبارة عن مجموعة من التفاعلات التى غالباً ما تنتهى بتكسير المبيد وتحويله إلى صورة غير فعالة بإستثناء بعض الأمثلة التى يكون فيها ناتج أيضى أكثر سمية من المركب الأصلى.

بناءً على ذلك، فقد أمكن تجميع العديد من المسارات الأيضية التى تتعرض لها المبيدات المختلفة التابعة للعديد من المجاميع الكيميائية المختلفة وعرضها فى العديد من المراجع المتخصصة والتى من أمثلتها ما قام بنشره كل من (Aizawa, 1982, Matsumora, 1985)

مما سبق يتضح أن المبيد بعد أن تعرض لتفاعلات التحولات الحيوية فإنه يتفاعل مع مكان إحداثه لتأثيره السام. ذلك التأثير السام، وجد أنه يتباين ويعتمد على العديد من العوامل مثل نوع المبيد ونوع المجموعة الكيميائية التى يتبعها ومقدار الجرعة ونوع التعرض.... إلى غير ذلك من عوامل سوف يتم استعراضها بشىء من التفصيل فى الفصل القادم والمتعلق بالتأثيرات السامة للمبيدات.



الفصل الثالث

التأثيرات السامة لمبيدات الآفات

الفصل الثالث

التأثيرات السامة لمبيدات الآفات

التأثيرات السامة لمبيدات الآفات

مقدمة

قامت الوكالة الأمريكية لحماية البيئة [The United States Environmental Protection Agency, (U.S. EPA)] بتعريف مبيد الآفة (Pesticide) على أنه أى مادة أو خليط من المواد يتم استخدامها بهدف قتل أو منع أو إبعاد الآفة لتقليل الضرر الناتج عنها وتشمل كذلك منظمات النمو النباتية ومسببات الجفاف ومسقطات الأوراق ومانعات تساقط الثمار. أيضاً، فقد أمكن وصف وتعريف مبيدات الآفات على أنها أى مادة ذات أصل طبيعى أو كيميائى أو بيولوجى تكون لها القدرة على قتل الآفة غير المرغوبة سواء كانت نباتية أو حيوانية. وفى هذا المجال، فإن مصطلح آفة (Pest) يقصد به الحيوانات أو النباتات أو الكائنات الدقيقة الضارة والتى لها تأثيرات ضارة وما ينتج عن ذلك من مشاكل تسببها للإنسان. أما المصطلح مبيد الآفة (Pesticide) فهو اسم عام للعديد من المواد المختلفة والتى أمكن تقسيمها تبعاً لتخصصها على أساس طريقة استخدامها والكائن المراد مكافحته. إضافة إلى ذلك، فإن معظم مبيدات الآفات التى يتم استخدامها فى المجال الزراعى، لوحظ أنها عبارة عن مبيدات حشرية ومبيدات حشائش ومبيدات فطرية، إلا أن هناك أنواعاً أخرى من مبيدات الآفات والتى أمكن تقسيمها إلى مبيدات أكاروسية، مبيدات يرقية، مبيدات للحلم، مبيدات قواقع، مبيدات للقمل،مبيدات قوارض، مبيدات للجرب علاوة على الجاذبات الجنسية (الفرمونات)، مسقطات الأوراق، المواد المجففة ومنظمات النمو النباتية والمواد الطاردة.

وبمرور الأعوام والقرون، فقد قام الإنسان بابتكار وتطوير العديد من الطرق البارعة لمحاولة التغلب على الآفات ومكافحتها سواءً كانت فقارية أو لا فقارية وكذلك الكائنات الحية الدقيقة والتى بصفة دائمة تعمل على تقليل مصادر الغذاء ومنتجاته من الألياف وما يتبع ذلك من حدوث تأثيرات ضارة على صحة الإنسان. وفى ذلك المجال، فإن تاريخ الإنسان عبر العصور وجد أنه ملىء بمحاولات التغلب على أمراض النبات والآفات الحشرية بهدف مكافحتها. فعلى سبيل المثال، قام الصينيون منذ ألف عام قبل الميلاد

باستخدام الكبريت كمادة مدخنة كما تم استخدامه كمبيد فطرى فى أوروبا فى القرن الثامن عشر لمكافحة أمراض العفن الدقيقى فى الفاكهة ومع ذلك، فهى مازالت تمثل الطريقة المثلى المستخدمة فى كاليفورنيا حتى الآن.

أما منذ القرن السادس عشر، وبالتحديد فى اليابان، فقد قاموا بخلط زيت الحوت بالخل وتم رش ذلك الخليط على نباتات الأرز والحقول الزراعية بهدف منع وإيقاف تطور اليرقات الحشرية من خلال إضعاف جليدها. فى نفس الفترة الزمنية،وبالتحديد فى الصين، فقد كانت تستخدم المركبات الزرنيخية كمبيدات حشرية. أما عند بداية عام ١٦٩٠، فقد بدأ استخدام المستخلصات المائية لأوراق نبات الدخان (*Nicotiana tabacum*) كمبيدات حشرية رشاً على النباتات وكذلك تم استخدام مستخلصات بذور نباتات (*Strychnos nuxvomica*) والتى تحتوى على المادة السامة إستركنين وذلك بهدف القضاء ومكافحة القوارض وفى منتصف القرن الثامن عشر،فقد كان يستخدم مسحوق جذور نباتات الدِرِس (*Derris eliptica*) والتى تحتوى على مركب الروتينون (Rotenone) وذلك كمبيد حشرى وهذا ما حدث مع مستخلصات أزهار نباتات البيريثرم (*Chysanthemum cinerariaefolium*).

وفى نهاية القرن الثامن عشر، فقد تم استخدام ثالث أكسيد الزرنيخ كمادة قاتلة للحشائش خاصة لحشيشة الهندباء البحرية. وفى عام ١٨٨٢ تم التوصل إلى تركيبة أُطلق عليها مزيج بوردوا والذى يتكون من (كبريتات النحاس والجير و الماء) وذلك لمكافحة مرض العفن الزغبى الذى يسببه فطر (*Plasmopara viticola*) فى فرنسا. أما فى بداية القرن التاسع عشر، فقد تم استخدام حامض الكبريتيك بتركيز (١٠ ٪ حجم/ حجم) لمكافحة الحشائش ذات الفلقتين التى كانت تختلط بمحاصيل الحبوب، وهنا فإن محاصيل الحبوب كانت لا تمتص ذلك الحامض بسبب الطبقة الشمعية التى تغطى الأوراق، وبالتالى كانت لا تتأثر بهذا الحامض. أيضاً، فقد تم استخدام مركب أخضر باريس (Paris green) (زرنيخات النحاس) فى نهاية القرن الثامن عشر لمكافحة خنفساء الكلورادو وبعدها تم استبداله بمركب زرنيخات الكالسيوم، بينما زرنيخات الرصاصْ كان هو المركب الممثل

لحجر الزاوية للمزارعين فى تلك الفترة وذلك من حيث استخدامه لمكافحة الآفات الحشرية فى بداية القرن التاسع عشر. وبحلول أعوام العشرينات، ونتيجة للاستخدام الموسع للمبيدات الزرنيخية فى مجال مكافحة الآفات على الخضر والفاكهة، إلا أن ذلك بدأ فى ظهور أعراضه السلبية على الصحة بسبب مخلفات ومتبقيات الزرنيخ السامة التى كانت تتواجد على المحاصيل الغذائية من الخضر والفاكهة. وعلى أية حال، فقد أثار العالم (Cremlyn, 1978) إلى أنه على الرغم من أن بعض المبيدات القديمة قد تسببت فى حدوث أضرار ضئيلة على صحة الإنسان آنذاك، الا أن هناك مواداً أخرى قد تسبب عنها حدوث حالات شديدة التسمم نتيجة التعرض لها فى تلك الحقبة.

أما فى أعوام الثلاثينات، فقد كانت هى عصر بداية التخليق الكيميائى، وظهور العديد من المواد السامة المختلفة مثل الثيوسيانات الألكيلية كمبيدات حشرية، الداى ثايوكرباميت كمبيدات فطرية والإيثيلين داى بروميد وبروميد الميثيل وأكسيد الإيثيلين وثانى كبريتور الكربون كمواد مدخنة (Cremlyn,1978). ومع بداية الحرب العالمية الثانية أمكن التوصل إلى العديد من مبيدات الآفات والتى اشتملت على المبيدات الكلورينية العضوية خاصة مجموعة (dichorodiphenyl trichloroethane) والتى ينتمى إليها مركب الددت (DDT) كذلك أمكن تخليق مركب الداى نيتروكريزول وحامض [4-chloro-2-methoxyacetic acid, (MCPA)]، أيضاً مركب [2,4-dichlorophenoxyacetic acid, (2,4-D)].

وعلى الرغم من ذلك، فإن الكثير من المعلومات عن فاعلية تلك المركبات كانت محفوظة فى طى الكتمان أثناء الحرب (Kirb,1980) ،إلا أنه بعد الحرب ،كان هناك تطور كبير فى مجال المركبات الكيمائية التى تستخدم فى الزراعة خاصة فيما يتعلق بالمبيدات الحشرية و المبيدات الفطرية و مبيدات الحشائش و غيرها من المواد الكيميائية. لذلك، فإنه لم يتواجد مجال آخر من مجالات التخليق فى الكيمياء العضوية مثل ذلك المجال الذى حدث به تنوع كبير من حيث التوصل إلى تركيبات كيميائية جديدة يمكن استخدامها وتطبيقها لمكافحة الآفات على أساس ميكانيكيات إحداث الفعل ونشوء فكرة الاختيارية والتخصص فى المواد التى تستخدم فى القضاء على أنواع خاصة من الآفات مع الأخذ فى الاعتبار تقليل درجة

سميتها على الأشكال الأخرى من الحياة.

ومن الجدير بالذكر أنه على الرغم من التوصل إلى مركبات الجيل الثانى والثالث من المبيدات الكيميائية، إلا أن جميع تلك المبيدات لوحظ أنها تحدث درجة ملحوظة من التسمم لبعض الكائنات الحية. ولسوء الحظ، فإن اختيارية المبيدات من حيث الأنواع المستهدفة لم يمكن التوصل إليها كما هو مخطط له أو معقود العزم عليه و كانت النتيجة لذلك هو تأثر الأنواع غير المستهدفة بصفة مستمرة بسبب التشابه فى كل من الأنظمة الفسيولوجية والكيميائية الحيوية فيما بين كل من الأنواع المستهدفة وغير المستهدفة. لذلك، فلا يوجد ذلك الشىء الذى يطلق علية مبيد كامل الأمان. إلا أنه يمكن التوصل إلى مبيدات يمكن استخدامها بأمان أو بمعنى آخر أنها تُحدث مستوى ضئيلاً من الضرر بصحة الإنسان إذا ما تم استخدامها بالطريقة المناسبة. وعلى الرغم من الولع الشديد والاهتمام البالغ بما يدور حول استخدام المبيدات وتواجد القليل من متبقياتها (مخلفاتها) فى الغذاء والماء والأرض والهواء، فإن تلك المبيدات أصبحت أحد مكونات المحاصيل التى نتناولها كما أنها أصبحت أحد المكونات التى تحتويها برامج حماية الصحة العامة.

وعلى المستوى العالمى، فإن حالات التسمم التى أمكن إرجاعها إلى المبيدات، قد أمكن تقديرها بحوالى ٣ مليون حالة من التسمم الحاد سنوياً علاوة على الحالات غير المسجلة. أما عن حالات الوفاة، فقد وصلت إلى ٢٢٠,٠٠٠ حالة (WHO, 1990). تلك التقديرات لوحظ إنها تعانى وبكل أسف إلى حد ما من عدم التسجيل الدقيق للحالات المتأثرة، خاصة فى الدول النامية. أما عن التقديرات المستنتجة عن ولاية كاليفورنيا، فقد كان إجمالى الحالات المتأثرة بالمبيدات والتى نتج عنها حالات إعياء قد وصلت إلى ٢٥,٠٠٠ حالة سنوياً فيما بين المزارعين على مستوى تلك الولاية، أما على مستوى الولايات المتحدة الأمريكية، فإن العدد المقدر قد وصل إلى ٨٠,٠٠٠ سنوياً (Coye *et al.*, 1986).

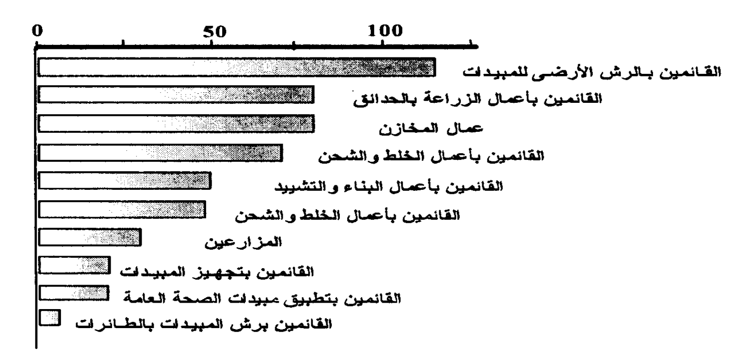
ومن البيانات الحديثة الصادرة عن ولاية كاليفورنيا وهى الولاية الأكثر استهلاكاً للمبيدات الكيميائية أنها قد أشارت إلى ظهور ١٠٨٧ حالة تأثر بالمبيدات فى ذلك المجال عام ١٩٧٨، إلا أن ذلك الرقم الدال على حالات التسمم قد انخفض نتيجة لتطوير أسلوب

العمل ودرجة الوظيفة وذلك كما هو موضح بالشكل (٣-١) والذى يبين أن العاملين القائمين بالتطبيق الأرضى للمبيدات كانوا الأكثر تعرضاً لمخاطر التسمم بينما القائمين بالتطبيق الجوى للمبيدات وكذلك العاملين فى برامج مكافحة البعوض كانوا هم الأقل تأثراً بالمبيدات (Kilgore, 1980 & 1988). أيضاً، فإنه من عدد ١٢١١ حالة تسمم وإعياء بالمبيدات فى ولاية كاليفورنيا فى عام ١٩٨٦ كان بينهم ١٠٦٥ حالة كان الإعياء بسبب التعرض المهنى (Edmisto and Maddy 1987). وعلى أية حال، فإنه فى بعض الدول الأخرى مثل إنجلترا، كانت حالات التسمم قليلة للغاية حيث وصلت إلى أقل من ٢٠ حالة تسمم سنوياً بالمبيدات الفوسفورية العضوية فيما بين المزارعين (Weir *et al.*, 1992). وبكل تأكيد فإن الأرقام المشار إليها هنا لم يمكن اتخاذها كدليل على ما يحدث فى باقى أجزاء العالم الزراعى.

وفى الحقيقة، فإن حالات التسمم فى البلاد النامية يفوق ذلك الرقم بحوالى ١٣ ضعف مقارنة بالدول الصناعية الكبرى والتى تستهلك ٨٥ ٪ من إجمالى الإنتاج العالمى للمبيدات (Forget, 1989). فعلى سبيل المثال، فى عام ١٩٨٣، أعلن صندوق التعويض العمالى فى تايلاند عن حدوث ١١٧ حالة تسمم بالمبيدات وذلك عن إجمالى ١٠٠,٠٠٠ مزارع وكانت نسبة الوفاة قد وصلت إلى ٠,٨ لكل ١٠٠,٠٠٠ عامل (Boon-long *et al.*, 1986).

وعلى أية حال، فقد تم إجراء حصر لحالات المرضى والذين ماتوا بالمستشفيات فى تايلاند نتيجة التأثر بالمبيدات من خلال تقارير وزارة الصحة فى نفس العام أن عدد ٨٢٦٨ حالة تسمم بالمبيدات قد تم الكشف عنها فيما بين ١٠٠,٠٠٠ عامل. والسبب فى ذلك الاختلاف بين تلك الأرقام المعبرة عن حالات التسمم بالمبيدات أمكن إرجاعه إلى حقيقة نوعية المتأثرين بالمبيدات فيما بين العاملين بالشركات أو المزارعين وما يتم الإبلاغ عنه من حالات التسمم. وفى سيريلانكا، فإنه ما يقرب من ١٠,٠٠٠شخص قد توجهوا إلى المستشفيات بسبب إصابتهم بالتسمم الحاد بالمبيدات وقد توفى منهم ما يقرب من ١٠٠٠ شخص (Jeyaratram 1993). وحديثاً، فقد تم نشر البيانات الدالة عن حالات التسمم بالمبيدات حتى عام ١٩٨٨ ببعض الدول النامية والتى تعانى من افتقارها للتشريعات المنظمة

لتسجيل وبيع المبيدات (Forget *et al.*, 1993) وهذا ما يوضحه الشكل (٣-١).



شكل (٣-١): تكرارية حالات التسمم بالمبيدات فى مجال التعرض المهنى

[من سجلات ولاية كاليفورنيا قسم الصحة العامة (Kilgore, 1988)].

من جهة أخرى ، فلا يوجد أحد يمكنه أن يشك فى كفاءة المبيدات ودورها الكبير فى حماية المحاصيل ، الأمر الذى يعود علينا بكميات كبيرة من الخضراوات والفواكه بصورة أكثر اقتصادية وغير مكلفة .فعلى سبيل المثال، فإنه فى عام ١٨٣٠، كانت عدد ساعات العمل اللازمة لإتمام حصاد مساحة قدرها ٤٨٤٠م٢ من الحبوب هى ٥٨ ساعة عمل ، بينما اليوم، فإن الوقت اللازم لحصاد نفس المساحة هو ساعتان من العمل (Kirby, 1980) وفى أثناء تلك الفترة الزمنية الطويلة، لم يتزايد سعر الحبوب بشكل كبير بما يتوافق مع تكاليف عملية إنتاجها. كذلك، فإنه على مدار تحسين سلالات المحاصيل والمبيدات الحشرية والمبيدات الفطرية و مبيدات الحشائش، فقد لعبت تلك المبيدات دوراً هاماً فى تحسين معدلات إنتاجية العديد من المحاصيل. وعلى الرغم من ذلك التقدم، فقد أمكن تقدير نسبة الفقد والضرر الذى يحدث للمحصول بعد عملية الحصاد إلى نسبة ٥٠ ٪ بسبب إصابة المحصول الذى تم حصاده بالحشرات والفطريات والقوارض (انظر جدول ٣-١).



جدول (٣-١) : يوضح الفقد العالمى لعدد من المحاصيل المهمة فى عام ١٩٧٨.

المحصول	كمية الحصاد المتوقعة (١٠٠٠ طن)	كمية الحصاد فى عام ١٩٧٨ (١٠٠٠ طن)	مسببات الفقد معبراً عنها بالنسبة المئوية (٪)		
			حشائش	أمراض	آفات حشرية
الأرز	٧١٥,٨٠٠	٣٧٨,٦٤٥	١٠,٦	٩,٠	٢٧,٥
الذرة	٥٦٣,٠١٦	٣٦٢,٥٨٢	١٣,٠	٩,٦	١٣,٠
القمح	٥٧٨,٤٠٠	٤٣٧,٢٣٦	٩,٨	٩,٥	٥,١
قصب السكر	١,٦٠٣,٢٠٠	٧٣٧,٤٨٣	١٥,١	١٩,٤	١٩,٥
القطن	٦٣,١٧٢	٤١,٧٥٧	٥,٨	١٢,١	١٦,٠

أما عن المعجزات الطبية التى حققتها المبيدات، فقد تم توثيق ذلك من خلال العديد من الحالات. فعلى سبيل المثال، أمكن استخدام مبيد الددت فى الحد من الانتشار الوبائى لمرض التيفوس فى مدينة نابولى بإيطاليا وذلك فى شتاء عام ١٩٤٣-١٩٤٤ (Brooks,1974)، أيضاً أمكن مكافحة مرض العمى النهرى (onchocerciasis) فى غرب أفريقيا من خلال قتل الحشرة الناقلة للمرض (الذبابة السوداء) وذلك من خلال استخدام مبيد التيميفوس (آبات) (Walsh, 1986) وكذلك مكافحة الملاريا فى أفريقيا والشرق الأوسط وآسيا وذلك من خلال استخدام العديد من المبيدات التى استطاعت أن تزيل وتقضى على البعوض الناقل للمرض والمحتوى على البلازما الممرضة (Matsumura, 1985).

وما زال هناك المزيد من الاحتياج للمبيدات لمكافحة ناقلات الأمراض. فعلى سبيل المثال، هناك ٦٠٠ مليون شخص تحت خطر الإصابة بالبلهارسيا فى منطقة الشرق الأوسط وآسيا، وحوالى ٢٠٠ مليون يعانون من مرض الفلاريا فى كل من أفريقيا الاستوائية وآسيا وإندونيسيا ومنطقة الكاريبى، كما أن هناك حوالى ٢٠ مليون شخص فى أفريقيا الاستوائية والشرق الأوسط والمكسيك وجواتيمالا مصابين بالفعل بمرض الفلاريا. علاوة على ذلك، فهناك ١٠٠٠ مليون شخص على مستوى العالم يعانون من أمراض وعدوى الديدان المعوية (Albert, 1987). وعلى الرغم من فوائد المبيدات خاصة لهؤلاء المحتاجين إليها، إلا أن هناك اتجاهات دولية أخرى، مثل المختصين بعلم البيئة الذين يعملون جاهدين على تقليل ومنع الاستخدام العشوائى والمكثف للمبيدات.

بناءً على ذلك، فإن نتيجة الاستخدام الموسع والمفرط للمبيدات البدائية السامة قد أدى إلى الإدراك الفعلى عن المخاطر والأضرار التى تُحدثها هذه المبيدات على الصحة، الأمر الذى وجب عليه أن يتم التفكير فى وسائل تعمل على حماية المستهلك من متبقيات تلك المبيدات بالأغذية. وحتى عام ١٩٠٦، لم يتواجد أى قانون مختص بذلك المجال حتى تم صدور قرار الاتحاد الفيدرالى للغذاء والأدوية والذى تم استبداله بالقانون الفيدرالى للغذاء والدواء ومستحضرات التجميل [Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDCA)] فى عام ١٩٣٨ والذى احتوى على بعض التعديلات الخاصة بالمبيدات والتى تم الموافقة عليها فى الفترة ما بين ١٩٥٤ وحتى ١٩٥٨ والذى كان يطالب بوجود نوع من السماح بوجود المبيدات فى بعض أنواع السلع الزراعية. وفى عام ١٩٥٨، تم إدخال تعديل يعرف باسم ديلانى كلاوس Delaney Clause (قسم ٤٠٩) والذى تقرر فيه عدم اعتبار المبيد آمناً إذا وجد أنه يسبب السرطان إذا ما تناوله الإنسان أو الحيوان أو إذا ما وجد من خلال الاختبارات الملائمة لتقييم الأمان للإضافات الغذائية أنه يسبب السرطان للإنسان أو الحيوان (National Academy of Sciences, 1987).

وعلى أية حال، فإن قرار الاتحاد الفيدرالى للمبيدات الحشرية والمبيدات الفطرية ومبيدات القوارض [The Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act (FIFRA)] قد تم الموافقة علية رسمياً من الكونجرس الأمريكى عام ١٩٤٧ وذلك من حيث تصنيف وإدراج جميع منتجات مكافحة الآفات بما فى ذلك المبيدات الحشرية والمبيدات الفطرية ومبيدات القوارض ومبيدات الحشائش تحت قانون واحد يتم تطبيقه من خلال القسم الزراعى الأمريكى [U.S. Department of Agriculture, (USDA)]. وفى عامى ١٩٥٩ و ١٩٦١، تم إدخال تعديلات أخرى والتى من خلالها اشتملت على مبيدات النيماتودا ومنظمات النمو النباتية ومسقطات الأوراق والمواد المحدثة للجفاف لتكون خاضعة لأحكام الاتحاد الفيدرالى للمبيدات الحشرية والمبيدات الفطرية ومبيدات القوارض إضافة إلى التفويض بالمنع أو إرجاء الاستخدام أو شطب التسجيل وإلغاءه لأى من هذه المنتجات.

وفى عام ١٩٧٢ تم إعادة تنظيم الاتحاد الفيدرالى للمبيدات الحشرية والمبيدات الفطرية ومبيدات القوارض (FIFRA) وتم تحويل طبيعة إدارته ليكون بعد ذلك مكوناً لوكالة حماية البيئة [Environmental Protection Agency, (EPA)]. بناءً على ذلك، فقد تم إدخال العديد من التعديلات فى أعوام ١٩٧٥ و ١٩٧٨ و ١٩٨٠ و ١٩٨٤ والتى اشتملت على متطلبات ومحددات عمليات التسجيل لأى مبيد والتى تشتمل على كل من الخصائص الكيميائية والتأثيرات السامة ودراسات الضرر البيئى، بيانات الغلاف الخاصة بالعبوة، محددات الاستعمال، الحدود المسموح بتواجدها من متبقيات المبيدات على المنتجات الزراعية الخام وضرورة وجود وسيلة للكشف عن مستويات متبقيات المبيد فى الغذاء.

بناءً على ذلك، فقد قام الاتحاد الفيدرالى للمبيدات الحشرية والفطرية والقوارض (FIFRA) بوضع العديد من التنظيمات والشروط الأساسية التى يجب أن تتوافر عن أى مبيد أو مستحضر قبل أن يتم تقديمه لمكتب وكالة حماية البيئة (FPA) وذلك كخطوة أساسية لمراجعة تلك البيانات عن المبيد آو مستحضره قبل أن يتم السماح بتسجيله. تلك المعلومات الأساسية تشمل طبيعة التركيب الكيميائى عن المنتج (المبيد) ومتبقياته، مآله البيئى، تأثيراته السامة، تحولاته الحيوية وتدهوره وانهياره ،مدى حدوث التعرض المهنى له وأيضاً وسائل الحماية منه، مدى احتمالية حدوث انتشار لقطراته أثناء عملية الرش، تأثيراته البيئية الضارة على الأنواع أو الكائنات غير المستهدفة، كيفية أدائه لفعلة وكفاءتة. بعد ذلك، فإنه اعتماداً على الغرض المستخدم من أجله ذلك المبيد، فإن هناك معلومات مازالت مطلوبة خاصة تلك المتعلقة بدراسات السمية وذلك قبل أن يتم السماح بتسجيله.

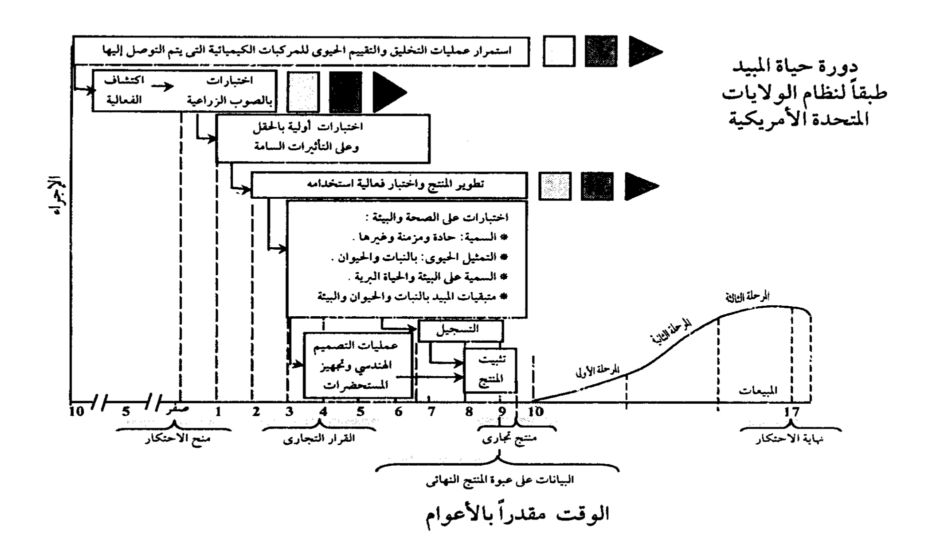
وعموماً، فإن المعلومات الأساسية النموذجية التى يجب توافرها عن سمية أى مبيد والتى وضعتها وحددتها تنظيمات الاتحاد الفيدرالى للمبيدات (FIFRA) يمكن الاطلاع عليها من خلال جدول (٣-٢) ومع ذلك، فهناك العديد من المعلومات والبيانات الإضافية المتعلقة بدراسات الضرر البيئى الذى قد يُحدثه المبيد على الطيور والثدييات والكائنات المائية والنباتات والتربة ودرجة الثبات البيئى والتراكم الحيوى والتى يشترط توافرها عن كل مبيد قبل تقديمه لإجراءات التسجيل.

جدول (٣-٢): المتطلبات الأساسية المتعلقة بنتائج سمية مبيد جديد مطلوب تسجيله.

سمية حادة	
	عن طريق الفم (فئران).
	عن طريق الجلد (أرانب).
	عن طريق الاستنشاق (فئران).
	دراسات التهيج.
	العين (أرانب).
	الجلد (أرانب وخنازير غينيا).
	حساسية الجلد (خنازير غينيا).
	سمية عصبية متأخرة (دجاج).
سمية تحت مزمنة	
	دراسة تغذية لمدة ٩٠ يوماً.
	قوارض (فئران _جرذان).
	غير قوارض (كلاب).
على الجلد	على حسب طريقة الاستخدام وطبيعة التعرض المهنى.
الاستنشاق	على حسب طريقة الاستخدام وطبيعة التعرض المهنى.
سمية عصبية	على حسب طريقة الاستخدام وطبيعة التعرض المهنى.
سمية مزمنة	
	دراسة التأثير السام المزمن لمدة عام أو عامين من خلال الفم.
	قوارض (فئران).
	غير قوارض (كلاب).
	دراسة إحداث الأورام (فئران-جرذان).
سمية على الجهاز التناسلى	
	دراسة إحداث الطفرات خارج جسم الكائن الحى (*in vitro*) (كائنات حية دقيقة وغيرها).
	دراسة التأثير على الخصوبة والتناسل (فئران، جرذان، أرانب).
	دراسة عن إحداث التشوهات (فئران، جرذان، أرانب).

إضافة إلى ما سبق، فهناك أيضاً رسم تخطيطى يتبين من خلاله دورة حياة المبيد من حيث مجموعة المعلومات المطلوبة والتى تدعم عملية التسجيل والوقت الذى يستغرقه ذلك الإجراء وذلك منذ لحظة التخليق الكيميائى للمبيد وحتى تسجيله وإنتاجه وتسويقه وتقبله للاستخدام وذلك من خلال شكل (٣-٢). ومن الناحية الاقتصادية وما تتكلف تلك

المراحل من تكاليف، فقد تم تقديرها منذ التخليق وحتى قبل التسجيل ووجد أنها تتفاوت ما بين ٣٠ إلى ٥٠ مليون دولار



شكل (٣-٢): رسم تخطيطى عام يوضح الدورة العامة لحياة المبيد من حيث الإلمام بقاعدة البيانات الخاصة بتأثيراته السامة والوقت الذى تستغرقه تلك المرحلة والتى تشمل أهم المعالم الرئيسية عن ذلك المبيد فى الولايات المتحدة الأمريكية [مجلة (GIFAP) سبتمبر ١٩٨٣].

وعلى أية حال، فهناك بعض الدول مثل كندا، المملكة المتحدة، اليابان وحديثاً دول الاتحاد الأوروبى (EEC) قد أعلنت و اتبعت العديد من التشريعات المشابهة لتلك المعمول بها فى الولايات المتحدة الأمريكية، خاصة فى الجزء المتعلق بتعرض الإنسان للمبيدات من خلال السلع والبضائع الغذائية. من جهة أخرى، فهناك بعض الدول النامية والتى تفتقر فى ما لديها من متخصصين وعلماء وعمال مدربين، فإنها تحاول جاهدة فى أن يكون لها تشريعاتها الخاصة وذلك من خلال اختيارها لأحد التشريعات المعمول بها فى الدول الصناعية والتى

تكون قد أقرت السماح بتسجيل ذلك المبيد ومن ثم يمكن إتاحة الفرصة ببيعه واستخدامه فى تلك الدول النامية على ذلك الأساس. وهناك دول أخرى تتيح وتسمح باستخدام أى مبيد بمجرد فقط أنه يتم تصنيعه وذلك بدون إجراء أية تشريعات أو تنظيمات أو حتى الحصول على المعلومات الخاصة عن تأثيراته المعاكسة على البيئة و صحة الإنسان.

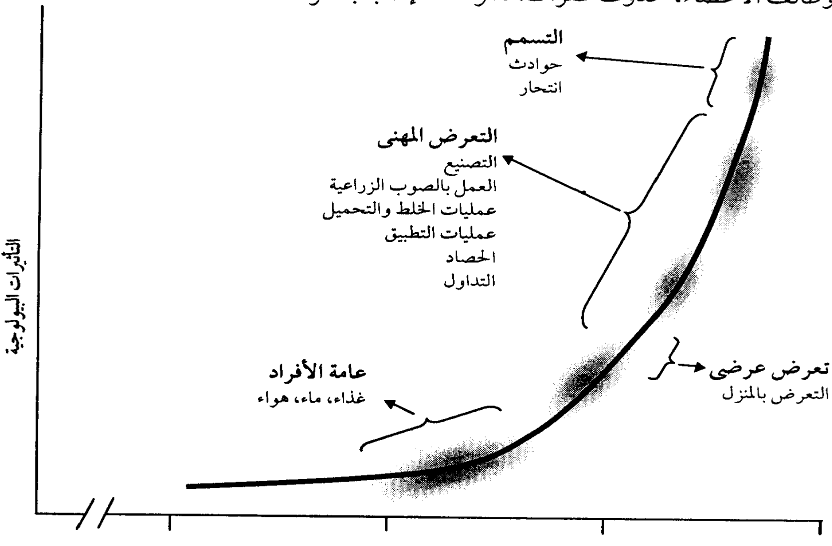
التعرض Exposure

فى الحقيقة، إن عملية تقييم مخاطر مبيدات الآفات على صحة الإنسان قد بدأت أساساً مع ظهور وتطور العلاقة بين الجرعة والتأثير والتى اعتمدت على الوثائق المنشورة الخاصة بحالات تعرض الإنسان (شكل ٣-٣). بمعنى آخر، فهناك العديد من الآدميين قد تعرضوا بالفعل لمدى من التركيزات لمبيد معين وذلك من خلال (١) تعرض غير مقصود أو حالات انتحار بالتسمم، (٢) تعرض مهنى وذلك من خلال (عمليات التصنيع، الخلط، التحميل، التطعيم، الحصاد، تناول المحاصيل (Albertson and Cross,1993,Edmiston and Maddy,1987)، (٣) تعرض غير مقصود لما تم انتشاره أثناء عملية الرش (Bartle, 1991) (٤) تعرض الجمهور العام من خلال ما يستهلكه من مواد غذائية محتوية على متبقيات من المبيدات والتى قد تكون غير مسموح باستخدامها [مثل استخدام مبيد الديكارب (aldicarb) على البطيخ والخيار] أو نتيجة الاستخدام السيىء أو التطبيق بمعدلات غير مضبوطة أو أن يتم قطف وجنى المحصول وعرضه للبيع فور عملية الرش، مما ينتج عنة أن تكون تركيزات المتبقيات من ذلك المبيد أعلى من الحدود المسموح بها .أما بالنسبة للبيئة، فهى متخمة ومليئة بحوادث التلوث البيئى بالمبيدات وذلك من خلال: (١) تلوث المياه الأراضى وهو مصدر هام لمياه الشرب (٢) تلوث السمك المُعد لاستهلاك،إضافة إلى ما يتم اصطياده ، (٣) تلوث الكائنات البرية والتى يتخذها العديد من الناس كمصدر للحصول على البروتينيات، (٤) تلوث الهواء من خلال إعادة تبخر المبيدات التى يتم تطبيقها من خلال الطائرات.

وبالنظر إلى شكل منحنى الجرعة - التأثير، فإنه يلاحظ أن طبيعة ذلك المنحنى يكون معتمداً على المعرفة الكاملة للكمية من المبيد التى تم التعرض لها فى كل مجموعة وبداخل كل مجموعة، فإنه يجب الأخذ فى الاعتبار عوامل التغير أو المتغيرات التى قد تؤثر على درجة التعرض. مثلاً، عدد مرات التعرض وكميته وهنا يكون من السهل تحديد قيمة التعرض

وتأثيراته إذا كانت الكمية التى تم التعرض لها كبيرة وذلك لأن التأثيرات البيولوجية التى ستنتج عن ذلك ستكون من السهولة بمكان تميزها وملاحظتها والتى قد تكون تأثيرات دالة على نوع المبيد أو القسم الكيميائى الذى يتبعه.

أما فى حالة التعرض لجرعات منخفضة والتى لم ينتج عنها تأثيرات واضحة على الصحة، فمن الصعب تحديد طبيعة ودرجة المخاطر التى قد تنشأ عن ذلك، إلا إذا كان ذلك التعرض كان بطريقة مزمنة والتى بعدها قد تبدأ ظهور بعض التغيرات مثل تغيرات فى وظائف الأعضاء، حدوث طفرات، تشوهات، إصابة بالسرطان.



شكل (٣-٣): العلاقة النظرية بين الجرعة والتأثير للتسمم الحاد ومقارنة ذلك بالتعرض المهنى ومستوى التعرض والتأثيرات البيولوجية الممكن حدوثها.

وعلى أية حال، فهناك العديد من الوثائق والتى تكفى لتكون مستند يشار به إلى العديد من حالات التسمم بالمبيدات مما يساعد على استنتاج ما يحدثه التعرض لها (Hayes,1982). فعلى سبيل المثال، من ٤٨ محاولة انتحار من خلال تناول مبيد الحشائش جليفوسات

glyphosate ، فقد كان متوسط حجم المبيد (تركيز المستحضر المحتوى على مادة فعالة ومواد ذات نشاط سطحى) كان ١٢٠مل [المدى كان ١٠٤مل (جرعة غير مميتة) وذلك مقـرنة بحجم ٢٠٦مل (جرعة مميتة)] (Sawada *et al.*,1988) وفى حالات أخرى، مثل الذى حدث مع مبيد الفينيتروثيون fenitrothion وذلك حينما تعرض له أحد الأشخاص من خلال ملامسته بالجلد لمحلول من المبيد كان تركيزه ٥, ٧٪ فى زيت ذرة إلا أنه بعد ذلك تم مسح اليد والمنطقة الملوثة بمناديل، لذلك فكان من الصعب بمكان أن يتم تقييم كمية المبيد من خلال تلك الحالة من التعرض (Ecobichon *et al.*,1977). من جهة أخرى، فى حالة المتخصصين فى علم السمية والأطباء الشرعيين وهؤلاء العاملين فى خدمات الطوارئ كان ولابد إلزاماً عليهم أن يتوصلوا إلى كمية المادة التى تسبب عنها حالة التسمم.

أما بالنسبة لتعرض العاملين، فإنه يمكن حسابه وتقديره ولكن مع الأخذ فى الاعتبار طبيعة اختلاف نوعية العمل أو الوظيفة التى يقومون بها (فعلى سبيل المثال، تخفيف المستحضرات المركزة، تحميل وتعبئة الخزانات بالمستحضرات المخففة والمعدة للاستخدام، عمليات التطبيق والرش، حصاد المحاصيل المرشوشة، التداول للمحاصيل المرشوشة بعد عملية الحصاد ... إلخ). بناءً على ذلك، فإنه من الممكن استنتاج المستوى الحقيقى والفعال من المبيد فى كل نوعية من نوعيات العمل سالفة الذكر والتى من خلالها يمكن معرفة نوع التعرض وطريقته. وعموماً، فإن غالبية حالات الإعياء المهنى التى تنشأ من المبيدات، تحدث نتيجة التعرض بالملامسة (أى عن طريق الجلد) إلا أنه فى بعض أنواع العمل، فإن جزءاً من جرعة المبيد تكون هى المتسببة فى حدوث الضرر نتيجة استنشاق المبيد الذى تم رشة على هيئة إيروسول.

وعلى أية حال، فإن مساحة السطح للأجزاء من الجسم البشرى غير المغطاة بالملابس للعاملين بدون وسائل حماية قد أمكن إيضاحها من خلال جدول (٣-٣) وهى التى قام بتقديرها العالمان (Batchelor and Walker,1954) متبعين فى ذلك طريقة العالم (Berkow, 1931).

جدول (٣-٣): القيم المقدرة من مساحة السطح للأجزاء المعرضة من الجسم لفرد يرتدى ملابس عادية.

المسطح غير المغطى بملابس.	مساحة السطح (بالقدم الربع)	النسبة المئوية
الوجه	٠,٧٠	٢٢,٠
اليدين	٠,٨٧	٢٧,٦
الساعدين	١,٣٠	٤١,٣
الجزء الخلفى من العنق	٠,١٢	٣,٨
مقدمة العنق والجزء العلوى من الصدر	٠,١٦	٥,١

مأخوذ عن (Batchelor and Walker, 1954).

أما عن مساحة السطح الإجمالية التى تتعرض للمبيدات، فقد تم تقديرها بواسطة العالم (Spear) ومساعديه عام ١٩٧٧ وذلك على ٥٠ ٪ من الرجال العاملين فى مجال المبيدات وهذه النتائج مدرجة فى جدول (٣-٤). أيضاً، فقد أمكن تقدير قيمة التعرض بالملامسة الجلدية من خلال تجارب تعرض أجزاء مختلفة من الجسم ولكن بعد أن تم تغطيتها بالأقمشة والشاش. وعلى أية حال، فإن على المهتم بالحصول على المزيد من التفاصيل أن يلجأ إلى إحدى الدراسات التى قام بها العديد من الباحثين منهم:

(Wolfe and Colleagues, 1967 & 1972; Wojeck and Coworkers,1981; Franklin and Coworkers, 1981)

أما بالنسبة لحالات التعرض عن طريق الاستنشاق وذلك كما هو حادث فى حالات الصوب الزجاجية وما يحدث بها من عمليات رش فى بيئة مغلقة، أو القائدين للجرارات الزراعية، القائمين برش المبيدات بآلات الرش الضبابية وغيرهم، فإنه يمكن معرفة وقياس تركيزات المبيدات فى مناطق العمل، ومن ثم يمكن معرفة معدلات التنفس وطول الفترة الزمنية التى يقضيها العاملون أثناء عملية الرش والتطبيق والتعرض. وعموماً، فهناك العديد

من الطرق التى أمكنها تقدير مكونات ما يتم استنشاقه أثناء عملية التعرض وذلك بسحب عينة من الهواء للكشف عنها وذلك كما أتبعها العديد من الباحثين (Turnbull *et al*.,1985,Grover *et al*.,1986). وهناك طرق أخرى لتقدير القيمة الإجمالية لما تم التعرض له وذلك من خلال قياسات وتقدير النواتج الإخراجية سواءً من المركب الكيميائى الأصلى أو ناتج تدهوره فى البول والبراز وذلك بعد فترة مناسبة من بعد التعرض. (Durham *et al*.,1972; Kolmodin-Hedman *et al*., 1983; Frank *et al*., 1985; Grover *et al*., 1986).

جدول (٣-٤): النسبة المئوية لإجمالى مساحة سطح المناطق المختلفة من جسم الإنسان والتى تتعرض للمبيدات.

منطقة الجسم	مساحة السطح (٪ للاجمالى)
الرأس	٥,٦٠
العنق	١,٢٠
الجزء العلوى من الأذرع	٩,٧٠
الساعدان	٦,٧٠
اليدان	٦,٩٠
الصدر والظهر والأكتاف	٢٢,٨٠
الأوراك	٩,١٠
الفخذين	١٨,٠٠
السيقان	١٣,٥٠
القدم	٦,٤٠

تم التقدير على ٥٠ ٪ من العاملين فى مجال المبيدات وكان لهم متوسط مساحة سطح ١,٩٢ م^{2}، طول ١٧٥ سم وكان متوسط وزن الجسم ٧٨ كجم. مأخوذ عن (Spear *et al*., 1977).

بناءً على تلك المعلومات، فقد اتضح أنه بالإمكان الحصول على أدنى درجة من الوقاية والحماية لبعض أجزاء من الجسم والتى من خلالها يمكن خفض وتقليل التعرض لأى مادة. فعلى سبيل المثال، وقاية الأيدى بارتداء قفازات مقاومة للمواد الكيميائية، فإن ذلك يقلل التلوث بمقدار ٣٣ ٪ (وذلك بالتحديد فى حالة الرش فى الغابات بالرشاشة الظهرية H

أحادية البشبورى)، ٦٦ ٪ (عند مكافحة الحشائش باستخدام الجرار المزود ببشابير هيدروليكية)، ٨٦ ٪ (فى حالة ملء خزانات الجرارات بمحاليل الرش) (Bonsall, 1985). أما عن ما تم الكشف عنه من مناطق الجسم وما تمتصه من مبيدات بعد عملية التطبيق والملامسة للجلد، فقد أظهرت الدراسات إلى أن من أكثر المناطق امتصاصاً للمبيدات هى منطقة الصفن، يليها الإبط، الجبهة، الوجهة، فروة الرأس، الناحية الظهرية للكفين، راحة اليد يليهم الساعد وذلك كترتيب تنازلى وذلك تبعاً لما أظهرته دراسة العالمان (Feldman and Maiback, 1974).

أما بالنسبة لتعرض الأشخاص غير العاملين فى مجال المبيدات، فإن درجة تعرضهم تكون تحت نطاق المصادفة ولكن بطريق مباشر للمبيدات المرشوشة أو أن يكون نتيجة التعرض لرذاذ المبيد المنتشر نتيجة رشه على هيئة إيروسولات وهذه من ضمن أصعب الحالات التى يمكن أن يتم فيها التقدير الكمى لكمية المبيد التى تم التعرض لها على الرغم من أن تلك المستويات ستكون أقل بكثير عن حالات التعرض المهنى، الأمر الذى يصعب معه عمليات التقدير الكمى لمستويات متبقيات المبيدات فى الأنظمة البيولوجية المتغيرة كما هو الحال فى جسم الإنسان. وفى تلك الحالة، فإن التأثيرات المعاكسة والضارة على الصحة قد تكون على مستويات دقيقة وغير ظاهرة أو غير متخصصة قد تؤدى إلى حدوث تلف أو ضرر بطىء على مستوى الوظيفة الفسيولوجية بالشكل الذى قد يتأقلم معه الشخص المتأثر دون أن يشعر بأن هناك تغيرات إلا بعد مرور العديد من السنوات لكى يمكن الكشف عن تلك التغيرات.

وبطريقة مشابهة لما سبق، فقد اتضح أنه من الأمور بالغة الصعوبة أن يتم تحديد العلاقة بين المبيد وتأثيراته المعاكسة الضارة على الصحة فى عامة الناس الذين يتعرضون لمستويات ضئيلة من المبيدات من خلال ما يتواجد بها فى الغذاء والماء .وبالطبع، فإن مستوى المتبقيات فى تلك الحالة الأخيرة قد تكون ضئيلة ومنخفضة لمستويات يصعب الكشف عليها إلا باتباع طرق تحليلية غاية فى الدقة والتعقيد إلا أنها على أية حال ستكون أقل بكثير عن ما يتواجد من متبقيات فى حالات التعرض المهنى أو التعرض غير المقصود. لذلك، فإن أى درجة تأثير على

المستوى البيولوجى قد تحدث نتيجة هذا المستوى الضئيل الذى تم التعرض له قد تحدثه أى مادة أخرى لا يشترط أن تكون من المبيدات والتى قد تم التعرض لها نتيجة أى عوامل أخرى نتيجة أسلوب المعيشة التى يتبعها الفرد.

وعموماً، فإن اهتمامات الناس الآن ما زالت متأثرة بما أحدثته المبيدات الكيميائية القديمة والتى دخلت الأسواق فى الخمسينات والستينات بدون أن تجرى عليها الدراسات الكافية عن درجة سميتها وأضرارها البيئية قبل أن يتم تسجيلها بعكس ما هو معمول به الآن. وعلى أية حال.فأنه يجب الاعتراف بأن العديد من تلك المبيدات القديمة هى التى أجرى عليها عمليات إعاده التقييم باتباع الطرق الأكثر دقة والبروتوكولات التى تتبع فى دراسة المبيدات الحديثة فى الوقت الحالى. وعلى الرغم من ذلك، فإن كل من المنظمات الحكومية والشركات الصناعية تعتبر فى الحقيقة متباطئة فى عمليات إعادة التقييم للمبيدات القديمة والتى قد يرجع إليها التأثيرات البيئية أو الصحية الضارة إلا أنه يجب الأخذ فى الاعتبار التكاليف المادية التى تتطلبها عمليات التقييم (كما تم الإشارة إليه فى مقدمة ذلك الفصل) والوقت الذى تستهلكه عمليات التقييم علاوة على محدودية التسويق لهذه المركبات فى أمريكا الشمالية وحتى فى العالم كله.

وعلى كل الأحوال، فإنه نتيجة اهتمامات المجتمعات والأفراد على المستوى الدولى من حيث الحفاظ على أعلى مستوى صحى وتناول غذاء آمن، فإن ذلك كان من الأهداف الرئيسية من وراء المتابعة المستمرة لفهم التأثيرات السامة التى تحدثها المبيدات بالشكل الذى يمكن أن نصل به إلى معرفة ميكانيكيات إحداث الفعل التى تُحدثه مثل هذه المواد الكيمائية.

المبيدات الحشرية INSECTICIDES

فى البداية يجب التنويه إلى أن ما سيتم عرضه فى ذلك الفصل سوف يقتصر على أهم التأثيرات السامة التى تُحدثها مبيدات الآفات بأقسامها المختلفة خاصة على الإنسان. وفيما يتعلق بالأقسام المختلفة لهذه المبيدات (من حيث التركيب الكيميائى)، فهى فى الواقع أقسام عديدة ومتنوعة من حيث التركيب الكيميائى المميز لكل مجموعة وكذلك المجاميع الفعالة التى يحتويها كل مركب وكلها فى النهاية اتجاهات تميل إلى أن تكون كيميائية ولذلك فعلى

القارىء المهتم بالتفاصيل الكيميائية للمبيدات أن يرجع إلى ما تم نشره فيما يتعلق بكيمياء الأقسام المختلفة للمبيدات الحشرية وتطورها على مدار الخمسين عاماً الماضية. وفى الحقيقة، فقد وجد أنه كم كبير من المعلومات والتى لا يتاح عرضها بهذا الكتاب. فى تلك المراجع سوف يجد القارئ كافة التفاصيل الخاصة بمناقشة طبيعة التركيب الكيميائى والتسمية (الاسم الكيميائى والاسم الشائع والاسم التجارى) وغير ذلك من مواضيع تكون بعيدة عن التأثيرات السامة للمبيدات.

(O,Brien, 1960 & 1967; Eto, 1974; Brooks, 1974; Fest and Schmidt, 1973; Melnikov, 1971; Leahey, 1985; Buchel, 1983; Kuhr and Dorough, 1976; Hayes, 1982; Chambers and Levi ,1992; Ecobichon and Joy, 1994).

أما فيما يتعلق بتجميع قيم الجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) فى الفأر المعملى، فيمكن الحصول عليها من المراجع التالية (Worthing, 1987; Frear, 1969; Gaines, 1969). أما عن نتائج السمية الحادة على الحيوانات المعملية والسمك والكائنات البرية فإنها مسجلة بالعديد من التقارير التى قام بنشرها العديد من الباحثين من أمثال (Pickering *et al.*, 1962; Worthing, 1987; Tucker and Crabtree, 1970)

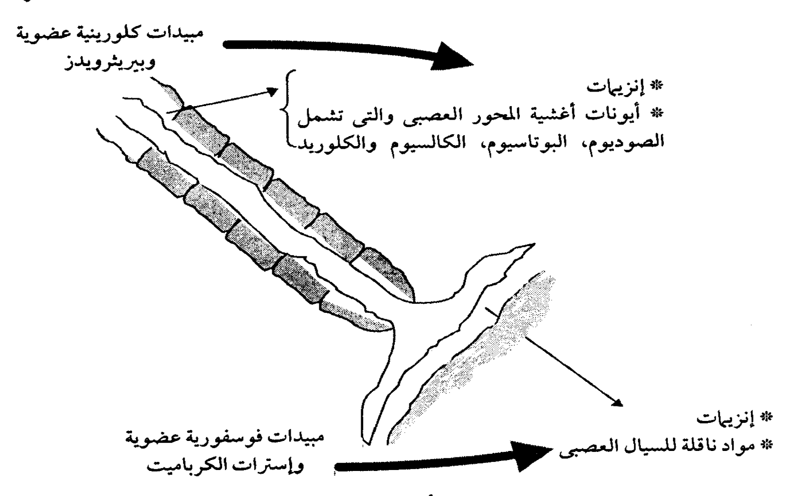
قبل الحديث عن التأثيرات السامة التى تُحدثها المبيدات الحشرية، يجب معرفة أن تلك المجموعة من المبيدات تشمل عدة مجاميع من المركبات الكيميائية التى ترجع إليها الفاعلية البيولوجية التى تمكنها من أن تكون لها صفات الإبادية. تلك المجاميع قد بدأت بمجمعة المبيدات الكلورينية العضوية وبعدها الفوسفورية العضوية والكرباميت ومروراً بالبيريثرويدات المخلقة إلى الوصول إلى المركبات المتخصصة مثل مثبطات تخليق الكيتين والعودة مرة أخرى إلى المركبات ذات الأصل النباتى. وفى الحقيقة، فإن الاختلاف يرجع فيما بين تلك المجاميع إلى اختلاف طبيعة إحداث الفعل الإبادى على الآفة الحشرية ومن ثم تختلف درجة سميتها على الثدييات.

من جهة أخرى، وجد أن المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية والفوسفورية والكرباماتية والبيريثرويدية المخلقة أنها عبارة عن سموم عصبية وتحدث فعلها من خلال

إحداثها للتسمم بالأجهزة العصبية للكائنات المستهدفة (الآفات الحشرية). وهنا يجب التنويه إلى أن الجهاز العصبى المركزى (CNS) فى الحشرات شديد التعقيد وهو غير مشابهة لما هو موجود بالثدييات (O'Brien, 1960) وعلى الرغم من أن الجهاز العصبى المحيطى (PNS) للحشرات ليس معقداً كما هو الحال فى الثدييات إلا أن هناك بعض أوجه الشبه بين الحالتين (O'Brien, 1960).

من جهة أخرى، فإن نشوء وتطور المبيدات الحشرية قد تم على أساس العلاقات الخاصة التى تربط بين التركيب والفاعلية والتى تتطلب الفهم الكامل بأساسيات التركيب الكيميائى من أجل الحصول على أفضل شكل ووضع للمبيد من حيث درجة تخصصه تجاه المكونات الكيميائية الحيوية والفسيولوجية للجهاز العصبى. ومن أهم الحقائق التى يجب الانتباه إليها هو أن المبيدات الحشرية غير متخصصة وتتأثر بها الأنواع غير المستهدفة بنفس الدرجة التى تتأثر بها الكائنات المستهدفة. بناءً عليه، فإنه ليس من المستغرب أن المواد الكيميائية التى تُحدث فعلها على الجهاز العصبى فى الحشرات سوف تُحدث تأثيراً مشابهاً على الكائنات الأكثر تطوراً عن الحشرات.

بمعنى آخر، فإن الأماكن المستهدفة أو ميكانيكيات إحداث الفعل قد تكون متشابهة فى كل الأنواع من الكائنات إلا أن مستوى الجرعة (مستوى التعرض وفترته) فقط هو الذى سيحدد طبيعة وشدة التأثيرات البيولوجية. وعند تلك المرحلة، فإنه يُكتفى بأن يُذكر أن طبيعة وميكانيكية الفعل للأقسام المختلفة من المبيدات الحشرية ستنحصر على أماكن فعل عديدة كما هو موضح بالشكل (٣-٤) وكذلك تداخلاتها مع عمليات نقل أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والكلوريد عبر الأغشية وكذلك تثبيطها لأنشطة الإنزيمات المتخصصة أو المساعدة على انسياب أو ثبات المواد الكيميائية الناقلة للسيالات العصبية عند نهايات الأعصاب.



شكل (٣-٤): الأماكن المحتملة للفعل الذى تُحدثه بعض أنواع المبيدات الحشرية على المحور العصبى والأجزاء النهائية من العصب.

المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية

Organochlorine Insecticides

على الرغم من أن مبيد الددت (DDT) قد تم تخليقه لأول مرة عم ١٨٧٤ بواسطة العالم (Zeidler)، إلا أن فاعليته كمبيد لم يتم اكتشافها إلا فى عام ١٩٣٩ بواسطة العالم الكيميائى السويسرى (Paul Müller) الذى كان يعمل مع العالم (J. R. Geigy) حينما كان يبحث عن مادة سامة بالملامسة لمكافحة فراشات الملابس وخنافس السجاد. بعد ذلك، فإنه سريعاً ما تم ملاحظة كفاءة وفاعلية الددت ضد العديد من أنواع الآفات الحشرية المنزلية والزراعية وكان نتيجة ذلك، أنه تم منح جائزة نوبل للعالم (Müller) فى عام ١٩٤٨ على بحثه الخاص باكتشاف مبيد الددت (DDT).

وقبل نهاية الحرب العالمية الثانية، فقد كان الددت فى متناول قوات الحلفاء حيث كان أول استخدام له فى المجال الطبى من حيث قدرته على كبح ومكافحة مرض التيفوس

الوبائى فى مدينة نابولى بإيطاليا وذلك كان أثناء فصل الشتاء فيما بين عام ١٩٤٣ و ١٩٤٤ حيث كان يتم تطبيق المبيد بطريقة مباشرة على الجنود لمكافحة حشرات القمل (Brooks, 1974). بعد ذلك، تم اكتشاف الخصائص الإبادية لمجموعة أخرى من المركبات الكلورينية العضوية (وهى مجموعة السيكلودايين) والتى لوحظ أنها تصلح لأن تكون مبيدات حشرية وذلك مثل مركبات الألدرين والدلدرين والإندرين والكلوردين والبنـزين هكساكلوريد قبل عام ١٩٤٥، الأمر الذى بدأ معه عصر ازدهار المبيدات الحشرية الكيميائية المخلقة وتأثيراتها الملحوظة على كل من إنتاج الغذاء وصحة الإنسان (Metcalf, 1972 & 1973, Brooks; 1974).

وبالنظر لحقيقة المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية (الهيدروكربونات المكلورة)، فإنها عبارة عن مجموعة كيميائية تشمل العديد من المواد التى يمكن تقسيمها إلى ثلاثة أقسام كيميائية متميزة وهى مجموعة الداى كلورودايفينيل إيثان (dichlorodiphenylethane) ومجموعة السيكلودايين المكلورة (chlorinated cyclodiene) ومجموعة البنـزين والسيكلوهكسان المكلورة (chlorinated benzene and cyclohexane) وذلك كما يوضحه الجدول (٣-٥).

جدول (٣-٥): تقسيم المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية تبعاً لتركيبها.

المجموعة الكيميائية	التركيب الكيميائى العام للمجموعة	المركب
دايكلورودايفينيل إيثان Dichlorodiphenylethane	Cl–C₆H₄–C(H)(–C–)–C₆H₄–Cl	ددت، ددد DDT, DDD ديكوفول Dicofol بيرثان Perthane ميثوكسيكلور Methoxychlor ميثلوكلور Methlochlor
سيكلودايين Cyclodiene	Cl, Cl, Cl, Cl, C(CCl)$_2$, Cl	الدرين، دلدرين Aldrin, Dieldrin هبتاكلور Heptachlor كلوردين Chlordane إندوسلفان Endosulfan
البنـزين المكلور السيكلوهكسان	$(Cl)_6$; Cl Cl Cl Cl Cl Cl	هكساكلوروبنزين HCB هكساكلوروسيكلوهكسان HCH لندين Lindane

ومنذ منتصف الأربعينات حتى منتصف السيتينيات، فقد كانت تستخدم تلك المواد بشكل مكثف فى جميع المجالات الزراعية والغابات وفى المبانى ولمعاملة الإنسان نفسه لمكافحة العديد من الآفات الحشرية. وفى حقيقة الأمر، فإنه تبعاً لخصائص تلك المركبات (قليلة التطاير، الثبات الكيميائى، الذوبان فى الدهون، بطء معدلات التحولات الحيوية والانهيار) جعلت هذه المركبات ذات فاعلية شديدة كمبيدات حشرية إلا أنها كانت نفس الخصائص التى تسببت فى زوال وتوقف هذه المركبات عن الاستخدام بسبب ثباتها الشديد فى البيئة وتركيزها الحيوى بل وتضخمها الحيوى بالعديد من مكونات السلسلة الغذائية.

أما فيما يتعلق بنشاطها البيولوجى وما يتبعه من تحمل الجسم لها خاصة فى الكائنات الحية الموجودة بالحياة البرية، فإن تلك الكمية من هذه المبيدات إن لم تكن مميتة، فإنها تتداخل مع العمليات الفسيولوجية المهمة مثل العمليات التناسلية لهذه الأنواع وهذا فى حد ذاته ما أشارت إليه الكاتبة راشيل كارسون فى كتابها (الربيع الصامت) والذى أوضحت فيه وجذبت به الانتباه إلى المأزق الذى تتعرض له الحياة البرية خاصة أنواع الطيور مثل طيور الغطاس والبجع والصقور والنسور والتى تحتل المستوى العلوى بالسلسلة الغذائية (Carson, 1962).

وفى دراسات دقيقة على كل من كائنات الحياة البرية والحيوانات المعملية، فقد تم إثبات أن المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية لها تأثيرات على هـرمون الإستروجين وزيادة نشـاط بعض الإنزيمات كما وجد أن هذه المركبات تتداخـل بشـكل مباشر أو غـير مباشر مع الخصوبة وإنتـاج النسـل (Stickel, 1968; McFarland and Lacy, 1969; Longcore *et al.*, 1971; McBlain *et al.*, 1977; Crum *et al.*, 1993).

فعلى سبيل المثال، فإنه فى أنواع الطيور، فإن ذلك التداخل لوحظ أنه يؤثر على أيض المركبات الإسترويدية مما ينتج معه عدم مقدرة الطيور على أيض واستغلال الكالسيوم الكافى لإنتاج قشرة بيض قوية بالدرجة الكافية مما يجعلها غير صلبة ولا تتحمل الصدمات أثناء وجودها فى العُش مما ينتج عنه حدوث شروخ وتصدعات فى قشرة البيضة مما يتيح من

دخول البكتريا التى تتسبب فى موت الجنين (Carson, 1962; Peakall, 1970).

أما بالنسبة لإنتاج النسل والتكاثر فى الأسماك، فهى من أكثر العمليات الفسيولوجية تأثراً بسبب عملية التركيز الحيوى لهذه المركبات فى كيس المخ الخاص بالسمك الصغير. بناءً على ذلك، فقد أثبتت العديد من الدراسات عن التراكم التدريجى لمتبقيات هذه المبيدات ونواتجه الأيضية فى أنسجة الجسم إضافة إلى بطء إزالتها وإخراجها من أجهزته.

وعلى الرغم من تحريم ومنع استخدام المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية بأمريكا الشمالية وأوروبا إلا أن هذه المبيدات ما زالت تستخدم فى الدول النامية بسبب انخفاض تكاليف تصنيعها وفاعليتها الشديدة وأمانها النسبى وقلة عدد المركبات التى تحل محلها وارتفاع قيمة النسبة بين الانتفاع مقابل المخاطرة مما يجعل من تلك الدول أن تستمر فى استخدام تلك المبيدات فى مكافحة الحشرات التى تدمر المحاصيل الغذائية وتؤثر على صحة الإنسان. باختصار، فإن هذه المبيدات الحشرية ما زالت مجال الاهتمام من حيث تأثيراتها السامة.

علامات واعراض التسمم Signs and Symptoms of Poisoning

على الرغم من التفاوت والتباين فى طبيعة التركيب الكيميائى لهذه المبيدات، إلا أن علامات وأعراض التسمم بل وميكانيكيات التسمم الناتجة قد تكون مختلفة إلى حد ما عن بعضها وذلك كما هو مدرج فى الجدول (٣-٦).

جدول (٣-٦): علامات وأعراض التسمم الحاد والمزمن التى تتبع التعرض للمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية.

القسم الذى يتبعه المبيد الحشرى مع أمثلة من المبيدات	علامات التسمم الحاد	علامات التسمم المزمن
دايكلورودايفينيل إيثان ددت ددد (روثان) د م س (ديميت) ديكوفول (كيلثان) ميثوكسى كلور ميثيوكلور كلوربنزيلات	إحساس بالتنميل، تخلج وخطوات غير طبيعية، دوخة واضطراب وصداع، غثيان وقيء، إجهاد وكسل، ارتعاشات (جهاز عصبى محيطى).	فقدان للوزن وفقد للشهية، أنيميا بدرجة متوسطة، ارتعاشات، ضعف عضلى، شدة الاهتياج وقلق، ضغط عصبى.
هكساكلوروسيكلوهكسان لندين (المشابه جاما). بنزين هكساكلوريد (مخلوط من المشابهات).	ارتعاشات، تخلج (عدم تحكم فى حركة العضلات الإرادية)، الميل إلى الرقاد والنوم، غثيان، تشنجات، فشل فى التنفس.	تدهور وقصور فى وظائف الكبد والكُلى.
سيكلوداين إندرين تيدرين إيزودرين إندوسلفان هبتاكلور ألدرين دلدرين كلوردين توكسافين كلورديكون (كيبون) ميريكس	دوخة وصداع، غثيان وقيء، شدة اهتياج الجهاز العصبى الحركى، شدة ردود الفعل الانعكاسية، قلق وضيق عام، نوبات تشنجية، تشنجات عامة.	صداع ودوخة وشدة الهيجان، انتفاضات عضلية متقطعة، إحساس بالإحباط النفسى يشمل الأرق وقلق وهيجان، فقدان للوعى، تشنجات على هيئة صرع وآلام فى الصدر وآلام فى المفاصل، طفح جلدى، تخلج وعدم انتظام فى المشى بطريقة غير واضحة، صعوبة الرؤية وعدم القدرة على تحديد البؤرة وتركيز البصر، عصبية واهتياج وإحباط، فقدان للذكريات الحديثة، ضعف عضلى وارتعاشات باليدين، أضرار بالغة فى عملية تكوين الحيوانات المنوية.

وعموماً، فإن تعرض الإنسان والحيوان لجرعات كبيرة من مبيد الددت عن طريق الفم ينتج عنه إحساس بالتنميل فى اللسان والشفايف والوجه وإحساس بالخوف وشدة الحساسية للمنبهات الخارجية (الصوت والضوء واللمس) وهيجان ودوخة وإحساس بالدوار وارتعاشات وتوتر وتشنجات ارتجافية. كذلك فإنه فى حالات التسمم المتوسط والشديد، لوحظ حدوث القلق واضطراب فى الأعصاب الحركية مع ارتعاشات خفيفة مع الحركات الإرادية. وعموماً، فإن الأعراض تبدأ فى الظهور بعد عدة ساعات (من ٦ إلى ٢٤ ساعة) بعد التعرض لجرعات كبيرة. أما فى حالة التعرض لمبيد الددت عن طريق الجلد، فإن ذلك ينتج عنه حالة تسمم بسيطة بسبب أن ذلك المركب قليلاً ما يتم امتصاصه عن طريق الجلد وهذا هو أحد الأسباب التى من خلالها تم معرفة أن مبيد الددت يُعتبر آمناً على الرغم من عدم اهتمام العاملين بتغطية أيديهم أثناء تعاملهم مع مستحضرات ذلك المركب (Hayes, 1971). بناءً على ذلك، فقد تم استنتاج أن الجرعة التى مقدارها ١٠ مليجرام/ كجم سينتج عنها علامات تسمم للإنسان. أما التعرض المزمن للتركيزات المتوسطة من الددت فإنها تتسبب فى إحداث علامات تسمم من الدرجة المتوسطة كما هو مدرج فى الجدول (٣-٦).

وعلى الرغم من أن التسمم بالددت وما يُحدثه من أضرار وظيفية لوحظ أنها تتركز على تأثيراته على الجهاز العصبى المركزى فى الإنسان، إلا أن القليل فقط من التغيرات المرضية هى التى أمكن إثباتها فى أنسجة الحيوانات.

وعلى أية حال، فإنه بعد التعرض لجرعات متوسطة أو كبيرة ولكن غير مميتة بشكل متتابع بصورة تحت حادة أو مزمنة، فإن ذلك وجد أنه ينشأ عنه تغيرات مرضية فى كل من الكبد والأعضاء التناسلية. وبالنسبة للتغيرات الشكلية فى كبد الثدييات، فإن ذلك يشمل تضخم بالخلايا الكبدية وعُضياتها مثل الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية الناعمة وتكوين أجسام داخلية ومـوت تنكرزى للخلايا الكبدية بعد التعرض لتركيزات كبيرة مع زيادة احتمالية حدوث تكويـن أورام كبدية (Hayes, 1959; IARC, 1974; Hansell and Ecobichon, 1974). على أية حال، فلم يوجد دليل يربط بين الددت وحدوث السرطان فى الإنسان (Hayes, 1975, 1982). أما عندما تم إعطاء المادة النقية من الددت (والتى كانت

تحتوى على نسبة ٢٠ ٪ من المشابه أرثو-بارا ددت بالإضافة إلى ٨٠ ٪ من المشابه بارا-بارا ددت) إلى ذكور الديوك الصغيرة أو الفئران، فقد تسبب ذلك فى تقليل حجم الخصيات إما فى إناث الفئران، فقد لوحظ وجود تأثيرات على هرمونات الإستروجين خاصة للمشابه أورثو-بارا ددت حيث قد حدث ما يشبه الاستسقاء واحتقان دموى بالرحم (Hayes 1959; Ecobichon and Mackenzie, 1974). بعد ذلك، اتضح أن المشابه أرثو-بارا ددت يتنافس مع المركبات الإسترويدية للارتباط بمستقبلات الإستروجين فى خلايا رحم الفئران (Kupfer and Bulger 1976).

أما بالنسبة لمركب الديكوفول (*p,p'*-dichlorodiphenyl-2,2,2-trichloroethanol) كأحد نظائر الددت، فإنه مازال مسجلاً للاستخدام كمبيد للحلم على محاصيل القطن والفول والموالح والعنب إلا أن أعراض التسمم به تشمل (الغثيان الدوخة وازدواج الرؤية والتخلج والاضطراب وعدم القدرة على تحديد الاتجاهات أثناء المشى) فى الذكور ذوى أعمار ١٢ عاماً والذين قد تشبعت ملابسهم بهذا المركب نتيجة تعرضهم لحادث (Lessenger and Riley 1991). تلك التأثيرات الحادة قد تطورت إلى علامات مزمنة (صداع، عدم وضوح الرؤية وتذبذب لمقلتى العين بشكل لا إرادى، فقدان للحس فى الأرجل أو الشعور بوخز خفيف بهما مع آلام شديدة وفقدان للذاكرة وانخفاض معدل الاستيعاب الأكاديمى وسلوك اندفاعى وعدم الشعور بالراحة مع الإحساس الدائم بالإجهاد) والتى استمرت لمدة ٤ شهور. وقد تطور الأمر بعد ذلك بنشوء صعوبات أكاديمية أثناء التعلم وكذلك فى النواحى الانفعالية الإدراكية من حيث تعلم المهارات وقلة الاحترام الذاتى والشعور بالإحباط وكلها أعراض استمرت لمدة ١٨ شهراً. وعموماً فإن مبيد الديكوفول معروف عنه أنه يشكل أحد الملوثات الموجودة بنسبة ضئيلة فى مستحضرات مبيد البارا-بارا ددت.

وبخلاف الموقف مع مركب الددت والذى قد سجلت حالات قليلة من الوفيات نتيجة التسمم به إلا أن هناك العديد من حالات الوفيات التى قد تم تسجيلها نتيجة التسمم بالمبيدات الحشرية التابعة لمجموعة السيكلودايين والهكساكلوروسيكلوهكسان. وفى

الحقيقة، فقد وجد أن المبيدات الحشرية الكلورينية (خاصة مجموعة السيكلودايين) أنها من ضمن أكثر المبيدات سمية وثباتاً (Hayes, 1982). فقد وجد فى إحدى الدراسات الحديثة التى تم إجراؤها على مريضين، أحدهما قد تعرض بصورة مزمنة لمبيد الألدرين والآخر قد تعرض بصورة مزمنة لمبيدى اللندين والهبتاكلور، فقد حدثت الوفاة لكلاهما فى خلال عامين من ظهور العلامات الإكلينيكية (السريرية) وأعراض المرض الحركى المزمن مع تفاقم حالة صعوبة الابتلاع مع فقدان للوزن وكان ذلك نتيجة تحرك الأنسجة الدهنية وذوبانها، الأمر الذى تبعه حدوث انسياب للمبيدات الحشرية المخزنة بتلك الأنسجة ومن ثم قد ازداد بسببها الفعل السام العصبى (Fonseca *et al.*, 1993). وحتى مع الجرعات المنخفضة، فإن تلك المواد الكيميائية تميل لأن تسبب انقباضات قبل ظهور علامات المرض بشكل حاد. وعموماً، فإن تتابع العلامات التى تظهر تكون على هيئة صداع وغثيان ودوار (دوخة) وارتجافات بدرجة متوسطة وشدة إثارة للأعصاب الحركية (Hayes, 1971).

ومن ضمن الاختلافات المهمة بين الددت والمركبات التابعة لمجموعة السيكلودايين المكلورة، هو أن الأخيرة يحدث لها امتصاص بشكل فعال من خلال الجلد وبالتالى تُحدث أضرارها للأشخاص الذين يتعرضون لها من خلال التعرض المهنى. لذلك، فإن التعرض المزمن للتركيزات المنخفضة أو المتوسطة من هذه المركبات ينتج عنه مجموعة من العلامات والأعراض تشمل كلاً من المكونات الحسية والحركية للجهاز العصبى المركزى (جدول ٣-٦). وبالإضافة إلى ما تم معرفته عن السمية العصبية لهذه المجموعة، فقد لوحظ أن كل من الألدرين والدلدرين يتداخلان مع وظيفة الجهاز التناسلى حيث يزداد معدل الفقد فى وزن أجنة الفئران والكلاب (Kitselman, 1953; Treon and Cleveland, 1955). أيضاً، فقد أظهرت الدراسات أن المعاملة بمركب الدلدرين أثناء الحمل قد تسبب عنها إنخفاض فى الخصوبة مع زيادة معدل موت الأجنة (Treon and Cleveland, 1955). كذلك، فقد تبين أن معاملة الفئران الصغيرة بمركب الدلدرين قد نتج عنه حدوث تشوهات (تأخر فى تكوين العظام وتزايد فى عدد الأضلع) (Chernoff *et al.*, 1975).

أما التعرض لمبيد اللندين [المشابه جاما لمجموعة الهكساكلوروسيكلوهكسان (HCH)،

فقد نتج عنه علامات تسمم تشابه تلك التى يُحدثها مبيد الددت بمعنى حدوث ارتعاشات وتخلج وتشنجات وزيادة فى معدلات التنفس مع إحساس بالإجهاد. وفى حالات التسمم الشديدة، فإن الأعراض تتطور إلى حدوث التوتر الشديد والتشنجات الارتجافية وتحلل للكبد والأنابيب الكلوية. وعموماً، فإن المادة النقية من مركب (HCH) المستخدم كمبيد حشرى تحتوى نتيجة تحضيرها على خليط من المشابهات جاما، ألفا واللذان يتسببا فى ظهور التشنجات، أما المشابهات بيتا ودلتا فهما المشابهان المسببان لخفض نشاط الجهاز العصبى المركزى [Central Nervous System, (CNS)].

وعلى أية حال، فما زالت ميكانيكيات إحداث الفعل غير معروفة حيث أشارت دراسات التغذية لفترات زمنية طويلة على الفئران أن المادة النقية لمركب (HCH) وبعض مشابهاته قد تسببت فى زيادة الأورام بالخلايا الكبدية (IARC, 1974). وبالنسبة للمشابه جاما (مبيد اللندين) فهو الوحيد الذى يتم استخدامه فى النطاق الطبى حتى اليوم وذلك حيث إنه يدخل كأحد المكونات فى تركيب الشامبو على أساس كونه مبيداً لمكافحة حشرات قمل الرأس (Pediculicide). وقد تم إثبات حالة تسمم واحدة فقط كانت هى المعروفة لدى إحدى الباحثين حيث ظهرت حالات من الارتعاشات من الدرجة المتوسطة فى طفل واحد فقط والذى قد تأثر بمبيد اللندين نتيجة غسيل رأسه بالشامبو بشكل متكرر لمدة تزايدت عن أسبوع، إلا أن الأعراض سريعاً ما تم زوالها حينما تم الانتهاء من علاج تلك الحالة.

من جهة أخرى، فإنه نتيجة عدم الاهتمام أو اللامبالاة أثناء خطوات التصنيع غير المدروسة بالدرجة الكافية أثناء تصنيع المركب الكلورينى العضوى والمعروف باسم الكلورديكون (كيبون)، فقد نتج عن ذلك أن تكون تلك المادة والمبيد الحشرى القريب لها من حيث التركيب والمعروف باسم ميريكس (Mirex) قد جذبا انتباه المتخصصين فى علم السمية وذلك منذ عام ١٩٧٥ حينما أصيب ٧٦ عامل من بين ١٤٨ كانوا يعملون فى مصنع بمدينة (Hopewell) بولاية فيرجينيا قد ظهرت عليهم مجموعة من الأعراض المرضية العصبية الشديدة (Cannon *et al.*, 1978; Taylor *et al.*, 1978; Guzelian, 1982).

تلك الظروف والتى عُرفت باسم ارتعاشات كيبون والتى قد تميزت بحدوث ارتعاشات وتغير فى طبيعة المشى وتغيرات سلوكية وارتعاشات بالعين (Opsoclonus) وألم فى المفاصل وصداع وآلام بالصدر وفقدان للوزن وتضخم بالكبد (Hepatomegaly) وتضخم بالطحال (Spleenomegaly) وعجز جنسى إلا أن تلك الأعراض قد ظهرت بعد مرور ما يقرب من ٣٠ يوماً من بداية التعرض وظلت ثابتة لعدة شهور بعد نهاية التعرض (Joy, 1994 a). إضافة إلى ما سبق، فقد أظهرت الاختبارات المعملية انخفاض عدد الحيوانات المنوية وقلة حركتها علاوة على أن الفحوصات الميكروسكوبية للأنسجة العصبية قد أظهرت حدوث انخفاض نسبى فى تعداد المحاور العصبية سواءً المغلفة أو غير المغلفة بطبقة الميلين. أما الفحص بالميكروسكوب الإلكترونى لتلك الأنسجة فقد أظهر أن هناك العديد من التشوهات قد حدثت والتى اشتملت على حدوث أضرار لخلايا شوان (Schwan cells) حيث لوحظ تضاعف فى السيتوبلازم مع وجود أغشية بداخل تلك الخلايا مع وجود جيوب من الكولاجين بداخل الأعصاب وتحوصل للمحاور العصبية غير المغلفة بالميلين وتكوين بؤر متحللة بالمحاور العصبية مع تكدس للنهايات العصبية وتمزق للغلاف الميلينى وتكوين أجسام ميلينية وتضاعف حجم أغشية المحاور العصبية الموجودة بمنتصف المحور وذلك فى اتجاه السيتوبلازم الخاص بالمحور العصبى نفسه (Martinez *et al.*, 1977).

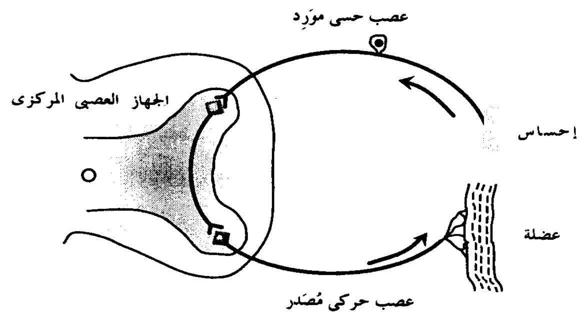
من خلال تلك الشواهد، فقد تم اقتراح أن مركب الكلورديكون قد يتداخل مع العمليات الأيضية فى خلايا شوان. وعلى أية حال، فإنه تجب الإشارة هنا إلى أن جميع هذه التغيرات التحللية غير متخصصة بل إنها شائعة الحدوث مع مواد سامة أخرى تسبب العديد من الأعراض العصبية المرضة. إضافة إلى ذلك، فإن جميع التغيرات سالفة الذكر والتى لوحظت على العاملين الذين حدث لهم تسمم بمركب الكلورديكون قد تم ملاحظتها أيضاً أثناء الدراسات على الحيوانات حيث لوحظ أن من أكثر الأعضاء المستهدفة لهذا المركب كان الجهاز العصبى المركزى والكبد والغدد الأدرينالية والخصيات وذلك كما قام بتلخيصه العالم (Joy, 1994 a).

وكما هو الحال مع باقى المبيدات الكلورينية العضوية، فإن مركب الكلورديكون وجد أنه محفز ممتاز للإنزيمات الميكروسومية (مونوأوكسيجينيز Monooxygenases) بالكبد، هذا بالإضافة إلى أنه عند اختباره على الفئران، فقد تسبب فى إحداث سرطانات بالكبد وتكوين أورام خبيثة فى أعضاء أخرى غير الكبد علاوة على أن إناث الحيوانات كانت أكثر حساسية

عن الذكور (Guzelian, 1982). وبشتى الطرق، فإن مركب الميريكس (Mirex) وجد أنه يسلك سلوكاً مشابهاً لمركب الكلورديكون وذلك حيث وجد أنه بحدوث عمليات التحولات الحيوية التأكسدية للميريكس فإنه يتحول إلى الكلورديكون بداخل جسم الكائن الحى (*in vivo*). وبالنسبة للميريكس، فقد وجد أنه يسبب تضخماً فى الكبد وأنه إعتماداً على جرعته فقد يسبب تزايداً فى تكوين تكتلات صغيرة من الأورام الخبيثة وسرطانات بالخلايا الكبدية خاصة فى ذكور الحيوانات (Innes *et al.*, 1969; Waters *et al.*, 1977).

مكان وميكانيكية الفعل السام
Site and Mechanism of Toxic Action

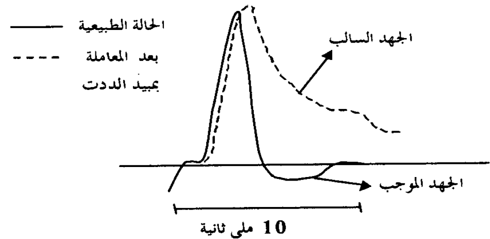
أن الفعل الأساسى للمبيدات الكلورينية العضوية يتركز على عملية القوس الانعكاسى التى تتكون بدورها من أعصاب حسية تعمل على نقل الأحاسيس من خلال الأعصاب المحيطية التى تتصل اتصالاً وثيقاً بالأعصاب الداخلية للحبل الشوكى وتتشعب لأعلى ولأسفل الجهاز العصبى المركزى حيث تتشابك بعد ذلك مع الأعصاب الحركية وذلك كما هو موضحاً بالشكل التخطيطى (٣-٥).



شكل (٣-٥): رسم تخطيطى للقوس الانعكاسى الذى يشمل عصباً محيطياً مُصَّدراً (حسى) والأعصاب الداخلية بالجهاز العصبى المركزى والعصب المحيطى المُوَّرد (حركى) الذى يتصل بالعضلة (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

وبفحص واختبار ميكانيكية فعل المبيدات الحشرية من نوعية الددت، فقد كان من أكثر

ما تم ملاحظته فى كل من الحشرات والثدييات التى تسممت بتلك المبيدات هو ظهور ارتعاشات ونوبات من التشنجات المتتابعة التى تدل على حدوث عمليات تفريغ عصبية متكررة. تلك الأعراض المميزة والدالة على زيادة النشاط العصبى قد تم التعرف عليه منذ عام ١٩٤٦. بعد ذلك لوحظ أن تلك الارتعاشات والنوبات المتكررة والنشاط الكهربى يمكن أن يبدأ بمجرد التعرض للمنبهات الحسية مثل اللمس والسمع مما يدل على أن هناك تزايد فى استجابة الأعصاب الحسية للمنبهات. وبفحص طبيعة التسلسل الكهربى والنبضات العصبية لكل من الأعصاب الطبيعية وتلك التى تسممت بالددت، فقد تبين أن الأعصاب المسممة قد تميزت فى إحداث إطالة فى مرحلة الهبوط الخاصة بالجهد السالب (شكل ٣-٦) حيث يظل جزءاً من غلاف العصب غير مستقطب وإنما جزءاً بسيطاً منه هو الذى يكون فى حالة إعادة للاستقطاب وبالتالى يكون ذلك العصب فى غاية الحساسية لاكتمال مرحلة إزالة الاستقطاب مرة أخرى بسبب أى فعل تنبيهى ضئيل (Joy, 1994 a). بناءً على ذلك، فإنه بعد التعرض للددت وبتكرار وجود المنبهات للأعصاب الحسية المحيطة سواءً باللمس أو بالصوت، فإن ذلك يتم تكبيره بالجهاز العصبى المركزى مسبباً ارتعاشات عامة تتخلل الجسم.

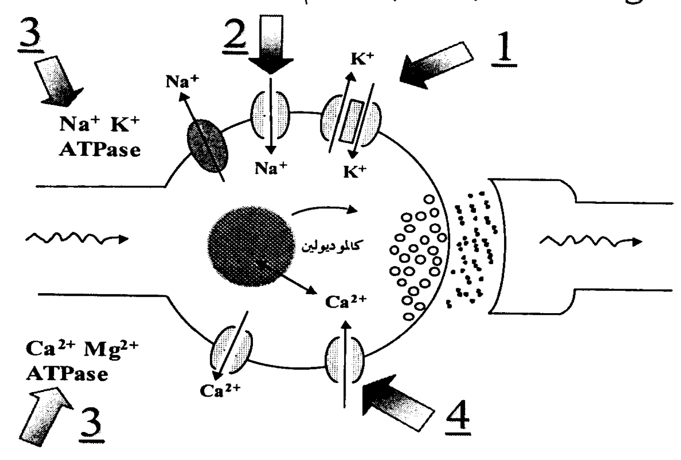


شكل (٣-٦): رسم تخطيطى لأحد تسجيلات جهاز رسم الذبذبات العصبية (Oscilloscope) والتى توضح إزالة الاستقطاب وإعادة الاستقطاب لعصب طبيعى (-) وكذلك لعصب حيوان معامل بالددت (----) ومنه يتضح إطالة منطقة ما بعد الجهد السالب (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

والآن يتبادر سؤال هام، وهو كيف للددت أن يُحدث ذلك التأثير ؟. فى الواقع، توجد على الأقل أربعة ميكانيكيات من الممكن أن تعمل جميعها معاً فى وقت واحد (Matsumura, 1985) وذلك كما هو مبين فى الشكل (٣-٧). فعلى مستوى الغشاء العصبى، فإن الددت يؤثر على النفاذية لأيونات البوتاسيوم حيث يقلل من نقل البوتاسيوم من خلال الغشاء. كذلك، فإن الددت يغير من القنوات الثقبية التى تمر من خلالها أيونات الصوديوم وفى حالة

التسمم، فإن تلك القنوات تنفتح بشكل طبيعى ولكن بمجرد أن يتم فتحها، فإنها تنغلق ببطء وبالتالى يحدث تداخل مع عملية النقل النشط للصوديوم إلى خارج محور العصب أثناء عملية إعادة الاستقطاب. كذلك، فإن الددت يُثبط نشاط إنزيم إدينوسين تراى فوسفاتيز (ATPase) الموجود بالأعصاب، خاصة إنزيمات الصوديوم والبوتاسيوم إدينوسين تراى فوسفاتيز (Na^+-K^+/ATPases) التى تلعب أدوراً حيوية فى غاية الأهمية فى عملية إعادة الاستقطاب للأعصاب.

أيضاً، فإن الددت يُثبط فاعلية الكالموديولين (Calmoduline) (وسيط الكالسيوم فى الأعصاب) لأن ينقل أيونات الكالسيوم التى لها دوراً أساسياً فى إنسياب المواد الناقلة للسيالات العصبية فيما بين الأعصاب. بناءً على ذلك، فإنه بتثبيط جميع هذه الوظائف تكون النتيجة انخفاض معدلات إعادة الاستقطاب وزيادة حساسية الأعصاب للمنبهات الضئيلة التى لا تُحدث استجابة للعصب الذى تم إعادة استقطابه بالكامل.

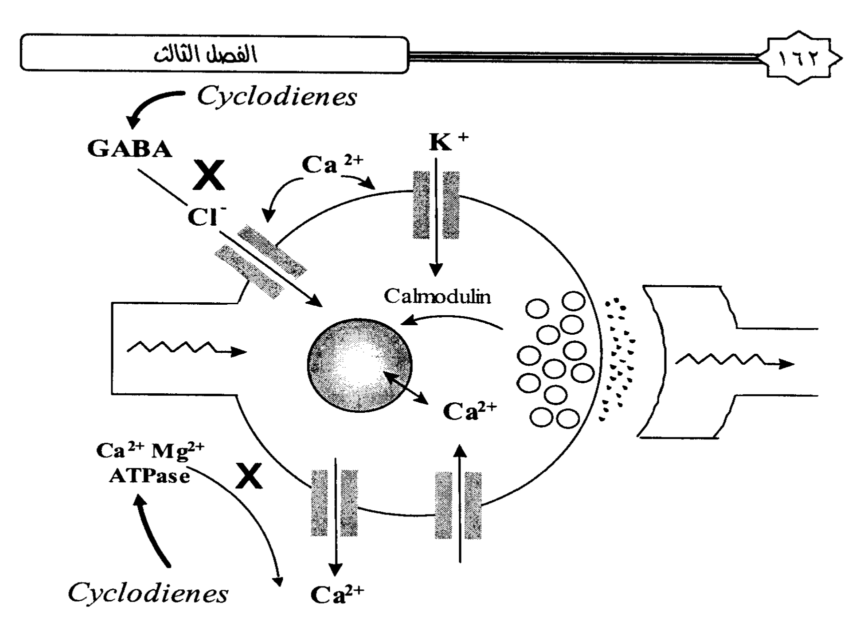


شكل (٣-٧): الأماكن المقترحة لفعل الددت على (١) انخفاض نقل البوتاسيوم من خلال الثقوب، (٢) عدم تنشيط لإغلاق قناة الصوديوم، (٣) تثبيط لإنزيمات صوديوم-بوتاسيوم وكالسيوم-ماغنسيوم إدينوسين تراى فوسفاتيز (Na^+-K^+/Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATPases) و (٤) تثبيط لارتباط الكالسيوم بالكالموديولين وبالتالى يتأثر انسياب المواد الناقلة للسيالات العصبية (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

أما بالنسبة للمبيدات الحشرية التابعة لمركبات السيكلودايين المكلورة والبنـزين

والسيكلوهكسان، فإنها تختلف عن الددت فى عدة نقاط، منها طبيعة ظهور الأعراض على الأشخاص الذين حدث لهم تسمم بها وكذلك من حيث ميكانيكيات حدوث الفعل والتى تتركز لتلك المركبات على منطقة الجهاز العصبى المركزى بصورة أكبر من الجهاز العصبى المحيطى (جدول ٣-٦). وفى حالة تلك المركبات، فإن الظواهر العامة التى تدل على حالات تسمم الأشخاص المتأثرين بتلك المركبات تعتمد على إثارة للجهاز العصبى المركزى. فكما هو موضح بالشكل (٣-٨)، فإن مركبات السيكلودايين تشابه فى فعلها لسموم البكروتوكسين (Pictrotoxin) من حيث إثارة العصب وتضاد للناقل العصبى [حامض جاما -أمينوبيوتيريك [γ-aminobutyric acid (GABA)] الموجود بالجهاز العصبى المركزى (Matsumura, 1985; Eldefrawi *et al.*, 1985). من جهة أخرى، فإنه بالنسبة لوظيفة الناقل العصبى (GABA)، فإنه يحفز امتصاص الأعصاب لأيونات الكلوريد، وبالتالى، فإنه بإيقاف وإعاقة هذا النشاط بواسطة البكروتوكسين والبكروتوكسينين والمبيدات الحشرية التابعة للسيكلودايين، فإنه ينتج عن ذلك إعادة استقطاب جزئية للعصب وحالة من عدم التحكم فى الإثارة. من جهة أخرى، فإن المبيدات الحشرية التابعة لمجموعة السيكلودايين وجد أنها أيضاً عبارة عن مثبطات فعالة لإنزيمات الصوديوم-بوتاسيوم إدينوسين تراى فوسفاتيز بل إنها مثبطات للإنزيمات الأهم وهى كالسيوم-ماغنسيوم إدينوسين تراى فوسفاتيز التى تلعب دوراً هاماً فى نقل (امتصاص وانسياب) الكالسيوم عبر الأغشية العصبية (Matsumura, 1985; Wafford *et al.*, 1989).

بناءً على ذلك، فإنه بتثبيط إنزيمات الكالسيوم والماغنسيوم إدينوسين تراى فوسفاتيز الموجودة بالنهايات الطرفية للأعصاب عند أغشية الاشتباك العصبى، فإن ذلك ينتج عنه تراكم لأيونات الكالسيوم الحر بداخل الخلايا العصبية وذلك بالإضافة إلى كمية الكالسيوم الذى يُحفز انسياب المواد الناقلة للسيالات العصبية من حويصلات تخزينها وبالتالى تكون هناك زيادة فى معدلات انسياب تلك المواد الناقلة للسيالات العصبية ومن ثم تحث عملية إزالة للاستقطاب للأعصاب المجاورة وبالتالى تنتشر المنبهات من خلال الجهاز العصبى المركزى.



شكل (٣-٨): الأماكن المقترحة لفعل المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية التابعة لمجموعة السيكلودايين وذلك على نقل أيون الكلوريد من خلال تضاد لمستقبلات الناقل للسيال العصبى (GABA) بقنوات الكلوريد بالإضافة إلى تثبيط إنزيم الكالسيوم-ماغنسيوم أدينوسين تراى فوسفاتيز (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

التحول الحيوى والتوزيع والتخزين

Biotransformation, Distribution and Storage

منذ الستينات أشارت العديد من الدراسات عن ظاهرة التركيز الحيوى والتضخم الحيوى للمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية بالسلاسل الغذائية. وبمجرد تناول تلك الجزئية، فإنه يتضح أن حدوث عملية التحول الحيوى لهذه المبيدات تتم بمعدلات بطيئة وذلك راجع فى حقيقة الأمر إلى عدة أسباب منها طبيعة التركيب الكيميائى المعقد للحلقة الأروماتية وكثرة ذرات الكلور الموجودة بالتركيب مما يصعب معه صعوبة إزالة لذرات الكلور الاستبدالية على الحلقة بواسطة الإنزيمات التى تنتجها أنسجة الجسم.

ومع ذلك، فإن مبيد الددت (DDT) وجد أنه يخضع لعملية تحول حيوية بالثدييات

ولكن بمعدلات بطيئة والدليل على ذلك هو تكوين أكبر ناتج أيضى وهو مركب (DDE) بواسطة العديد من التفاعلات الإنزيمية واللاإنزيمية والتى من خلال أى منهما تتم إزالة لذرات الكلور (Ecobichon and Saschenbrecker, 1968).

وعموماً، فقد وجد أن هناك نواتج انهيار أخرى للددت وهى ددد (DDD) و (DDA) يتم إنتاجها نتيجة لحدوث سلسلة من تفاعلات الأكسدة والاختزال والتى من خلالها تزال ذرات الكلور. وعموماً، فإن الناتج الأخير (DDA) هو الوحيد الذى أظهر قابليته للذوبان فى الماء وبالتالى إمكانية إخراجه. لذلك، فليس من المفاجأة أنه بتحليل أنسجة الجسم أن ينتج خليط من مركب الددت ونواتجه الأيضية المختلفة وهذا ما يوضحه الشكل (٣-٩).

p,p′-DDE → ?
p,p′-DDT
o,p′-DDT
p,p′-TDE (DDD)
- HCl
p,p′-DDMU
+ 2H
p,p′-DDMS
- HCl
p,p′-DDNU
+ HOH
p,p′-DDOH
(O)
p,p′-DDA (water soluble to be readily excreted)

- شكل (٣-٩): يوضح انهيار مركب الددت بأنسجة الطيور والثدييات.

الاختصارات: (DDD) ١،١ دايكلورو-٢،٢-بيس (بارا-كلوروفينيل) إيثان، (DDE) ١،١-دايكلورو-٢،٢-بيس (بارا-كلوروفينيل) إيثيلين، (DDMU) ١-كلورو-٢،٢-بيس (بارا-كلوروفينيل) إيثيلين، (DDOH) ٢،٢-بيس (بارا-كلوروفينيل) إيثانول، (DDA) بيس (بارا-كلوروفينيل) حامض خليك. منقول عن (Ecobichon and Saschenbrecker, 1968).

وعلى العكس من ذلك، فإن التحولات الحيوية للمبيدات الحشرية التابعة لمجموعة

السيكلودايين وجد أنها شديدة البطء. فعلى سبيل المثال، مبيد الألدرين والهبتاكلور يتحولان من خلال تفاعلات الأكسدة إلى الدلدرين والهبتاكلور إيبوكسيد على التوالى وذلك بدون تغيير معنوى فى درجة الذوبانية بالدهن ولا حتى فى طبيعة إحدث التسمم (Kene and Zavon, 1969; Matthew and Matsumura, 1969) وهذا ما يوضحه الشكل (٣-١٠).

شكل (٣-١٠): يبين التحول الحيوى لبعض مركبات السيكلودايين (الهبتاكلور والألدين) إلى صورة الأيبوكسيد لكل منهما (هبتاكلور إيبوكسيد والدلدرين).

وعلى الرغم من ذلك، فإنه فى حالة مركبات الهكساكلوروسيكلوهكسان، فإن مشابهات الألفا والبيتا والجاما لمركب الهكساكلوروسيكلوهكسان تتحول حيوياً بمعدلات مختلفة معنوياً بداخل جسم الكائن الحى (*in vivo*) وذلك من خلال تفاعلات إزالة الكلور وإحلال الهيدروجين مكانها بالتحلل المائى وكذلك بواسطة اقترانها بالجلوتاثيون وأيضاً بإدخال مجاميع هيدروكسيل على الحلقة العطرية لينتج فى النهاية نواتج فينولية قابلة للإخراج، إلا أن المشابه بيتا هو الأكثر بطءً للعمليات الأيضية ولذلك، فهو الناتج الأكثر

تواجداً على هيئة متبقيات بالأنسجة (Egan *et al.*, 1965; O'Brien, 1967; Abbott *et al.*, 1968). وبالنسبة لمركب التوكسافين [عبارة عن خليط من مركبات الكامفينت المكلورة والتى يُطلق عليها اسم كلوروبورنانات (chlorobornanes) ، فإنه يحدث العديد من الأنشطة المختلفة على المستوى البيولوجى بواسطة تفاعلات الأكسدة والاختزال بواسطة إنزيمات السيتوكروم ب-٤٥٠ مونوأوكسيجينيز (Cytochrome P-450 monooxygenases) (Saleh *et al.*, 1977; Turner *et al.*, 1977).

وبالأخذ فى الاعتبار الحالة المعقدة من التركيب الكيميائى لمركبات أخرى مثل الكلورديكون (chlordecone) والميريكس (mirex)، فإن القليل من الأدلة هى التى أشارت إلى حدوث تحولات حيوية لتلك المركبات الكيميائية بداخل جسم الكائن الحى (*in vivo*) غير عملية التحول التأكسدى للميريكس إلى الصورة الكيتونية للكلورديكون وذلك قبل أن تحدث عملية الإخراج البطيئة من خلال البراز أو تحدث عملية تخزين لهما بالأنسجة الدهنية بالجسم.

وعموماً، فإنه نظراً لطبيعة المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية من حيث ذوبانها الشديد فى الدهون وارتفاع مُعامل توزيعها فيما بين الدهن والماء، فإن ذلك يضمن بأن تلك المركبات الكيميائية سيتم احتجازها بأنسجة الجسم التى تتميز بارتفاع محتواها من الدهن مثل الكبد والكُلى والجهاز العصبى والنسيج الدهنى وهذا مما يجعل متبقيات تلك المركبات إما أن تُحدث بعضاً من تأثيرها البيولوجى أو تظل مخزنة بالأنسجة الدهنية ولا تُحدث أضراراً (Dale and Quinby, 1963; Davies *et al.*, 1972).

وقد أشارت الدراسات التى تم إجراؤها على كل من الإنسان والحيوانات المعملية أن هناك علاقة لوغاريتمية-لوغاريتمية بين الجرعة المأخوذة يومياً من الددت وبين متبقياته بالنسيج الدهنى مع وجود حالة من الإتزان فيما بين التناول والإزالة من الجسم واستقرار مستوى المتبقيات بشكل متوافق مع كمية المادة المأخوذة يومياً. وبعد الانتهاء من التعرض للمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية، فإنه يتم إزالتها ولكن بمعدلات بطيئة من أماكن تخزينها بداخل جسم الكائن الحى. وهنا، فإن إزالة مبيد الددت من الجسم تكون بمعدل

يقارب ١٪ يومياً من إجمالى الكمية المخزنة (Hayes, 1971).

أما بالنسبة لمعدلات الإزالة من الحيوانات، فإنها بطيئة جداً حيث وجد أن فترة نصف العمر البيولوجى للددت فى الماشية تكون فى حدود ٣٣٥ يوماً (Laben *et al.*, 1965). إضافة إلى ذلك، فإن معدل الإزالة من أماكن التخزين يمكن أن يزداد من خلال التجويع الذى ينتج عنه تحريك للنسيج الدهنى وبالتالى تحدث حركة للمبيدات الحشرية المخزنة به (Ecobichon and Saschenbrecker, 1969). وعلى أية حال، فإنه بزيادة ما يحتويه الجسم من سموم، فإن هناك إمكانية لزيادة التسمم الناتج عن دوران المواد السامة وإعادة توزيعها فيما بين الأعضاء المستهدفة، وذلك كما تم ملاحظته فى الديوك الصغيرة (Ecobichon and Saschenbrecker, 1969).

وفى الحيوانات التى تحتوى أجسامها على الددت، فإن معاملتها بمادة الفينوباربيتال (phenobarbital) قد نتج عنه زيادة فى معدلات الإزالة لكل من المركب الأصلى ونواتجه الأيضية وذلك كما تم تأكيده من خلال قياس مستويات متبقياته بالسوائل البيولوجية والأنسجة (Alary *et al.*, 1971; Lambert and Brodeur, 1976).

وبالنظر إلى الخصائص الطبيعية والكيميائية للمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية، فإنه ليس من المفاجأة أن نجد كميات من هذه المركبات الكيميائية بجسم الإنسان وذلك نتيجة تعرضه لهذه المركبات أثناء الخمسينات والستينات حينما كان يتم استخدامها على جميع المحاصيل الغذائية. بناءً على ذلك، فإنه اعتماداً على المنطقة من العالم وكثافة الاستخدام ومدى التعرض المهنى وغير المقصود والعادات الغذائية، فإن كلاً من عمليات التركيز الحيوى (Bioconcentration) والتراكم الحيوى (Bioaccumulation) للددت بالأنسجة الدهنية بجسم الإنسان قد نتج عنها مستويات وصلت إلى ٥ أجزاء فى المليون من الددت وما يقرب من ١٥ جزءاً فى المليون من مشتقات الددت (Quinby *et al.*, 1965; Fiserova-Bergerova *et al.*, 1967; Abbott *et al.*, 1968; Morgan and Ran, 1970).

أما بالنسبة لمستويات المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية الأخرى والمحتجزة بدهون

الجسم، فلم تصل أبداً إلى ذلك المقدار العالى الذى وصل إليه الددت. ومع انخفاض معدلات الاستخدام والمنع النهائى لهذا القسم من المبيدات الحشرية من أسواق أمريكا الشمالية، فإن محتوى الجسم من هذه المبيدات الحشرية بدأ فى الانخفاض ببطء. وبنهاية الستينات، فإن مستويات الددت التى تم الكشف عنها بالأنسجة الدهنية وصلت إلى ٢ جزء فى المليون (أو ٩ أجزاء فى المليون من إجمالى المواد المشتقة من الددت). وبينما كان معدل التناول اليومى للددت بالولايات المتحدةكان تقريباً ٢, ٠ ملجم/ يوم فى عام ١٩٥٨، إلا أن تلك القيمة قد إانخفضت إلى ما يقرب من ٠٤, ٠ ملجم/ يوم فى عام ١٩٧٠ (Hayes, 1971).

والآن، فإن آثاراً ضئيلة فقط من الددت (أقل من ٢ جزء فى المليون من إجمالى المواد المشتقة من الددت) هى التى يتم الكشف عنها بالنسيج الدهنى للإنسان (Mes *et al.*, 1982; Redetzke and Applegate, 1993; Stevens *et al.*, 1993). وحديثاً، فإن من أكثر الاهتمامات بما تُحدثه تلك المبيدات هو تأثر الكائنات الحية التى تعيش بالقطب الشمالى والتى تتغذى على غيرها من الحيوانات مثل الأسماك وعجول البحر والحيوانات الثديية البحرية والحيتان كمصدر للبروتين، فقد ثبت أن هذه الحيوانات تمثل أكبر مستودعات تخزينية للمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية وغيرها من المركبات الهيدروكربونية المكلورة مثل (PCBs, PCDDs, PCDFs). بناءً على ذلك، فإنه نظراً للتأثير التموجى للتلوث العالمى الشامل والذى انتشر إلى تلك المناطق البعيدة، فإن الحيوانات التى تعيش بها أصبحت تمثل أماكن تخزين لهذه المركبات الكيميائية ويجىء الإنسان فى النهاية ممثلاً لأعلى قمة لهذه السلاسل الغذائية.

من جهة أخرى، فإنه نظراً لكثافة استخدام المبيدات الكلورينية العضوية على العديد من المحاصيل الزراعية أثناء المراحل المختلفة من عمليات الإنتاج الزراعى، فقد نتج عن ذلك العديد من المشاكل الزراعية التى أحدثتها تلك المبيدات والتى يمكن تركيزها فى أن مركب الددت ومشتقاته، تُحدث فعلها على الآفات الحشرية كسموم معدية وكذلك بالملامسة، وحيث إنها لا تعتبر مبيدات للأكاروس، فإن كثرة وتتابع استخدام تلك المركبات

قد نتج عنه اختلال بالتوازن البيولوجى الأمر الذى أدى إلى زيادة تعداد الأكاروس وحشرات أخرى كانت غير مستهدفة ولا تشكل ضرراً معنوياً إلا أنها الآن تعتبر من الآفات الأولية التى تؤخذ فى الاعتبار. أيضاً، نظراً للاستخدام المكثف لهذه المجموعة من المبيدات، فقد ظهرت العديد من المشاكل المتعلقة بمكافحة الآفات والتى من أهمها مشكلة ظهور صفة المقاومة فى الحشرات تجاه فعل هذه المركبات (مثل خنافس البطاطس بالولايات المتحدة الأمريكية ويرقات دودة ورق القطن بمصر وغيرها من الآفات الحشرية).

وفيما يتعلق بالتأثيرات البيئية السيئة التى تُحدثها المبيدات الكلورينية العضوية، فقد أثبتت العديد من الدراسات أن تلك المركبات يرجع إليها السبب الرئيسى فى التأثير على إنتاج وخصوبة العديد من الأسماك وأنواع أخرى من الحيوانات البرية وذلك بسبب أن تلك المركبات تسبب تنشيط لعمليات الأيض التأكسدى. أيضاً، فإنه من خلال تداخل المبيدات الكلورينية فى عمليات أيض الإسترويدات، فإنه فى حالة الطيور، يتم إنتاج بيض ذي قشرة خارجية غير متماسكة وقابلة للكسر بسهولة. ويرجع السبب فى ذلك إلى عدم المقدرة على إتمام عمليات ترسبات الكالسيوم فى قشرة البيضة مما ينتج عنه بيض هَش، الأمر الذى ينتج عنه موت الأجنة (١٠ - ٢٠ جزء بالمليون من مركب DDE ينتج عنه نقص اكتمال قشرة البيضة بنسبة ٢٥ ٪).

وحديثاً، فقد أثبتت الدراسات البحثية الميدانية وجود تلك المبيدات ومشتقاتها بجميع مكونات الحياة البيئية [ماء - هواء - نبات - حيوان - إنسان (حتى فى لبن الأمهات وكذلك حديثى الولادة) وذلك بشكل شبه مطلق]. وهذا ما أثبتته العديد من الدراسات البحثية سواءً فى مصر أو على مستوى العالم (Zidan *et al.*, 2000 a & b; Zidan *et al.*, 2002; Gupta *et al.*, 2002). بناءً على ذلك، فقد أقرت عديد من المنظمات الدولية المهتمة بمجالات الصحة والغذاء على ضرورة الإيقاف الفورى من استخدام تلك المبيدات لأنها أصبحت مرفوضة بشكل قاطع.

علاج التسمم Treatment of Poisoning

وجد أن التسمم بالمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية ينتج عنه العديد من

الأعراض المرضية التى تصل إلى حد تهديد البقاء على قيد الحياة. وفى الحقيقة، فإن أعراض التسمم كما سبق الإشارة إليها تشمل حالات من الارتعاشات ونوبات حركية وتداخل مع الوظيفة التنفسية مما يؤدى إلى نقص وصول الأكسيجين للأنسجة (Hypoxemia) وما ينتج عنه من ارتفاع لحموضة الدم (acidosis) التى تنشأ أساساً نتيجة الإثارة المتكررة للجهاز العصبى المركزى. بناءً على ذلك، فإنه يجب أن يتم علاج تلك الأعراض المرضية والذى يتمثل فى معاملة الأشخاص المتأثرين بعقار الديازيبام (diazepam) حقناً فى الوريد بجرعة مقدارها ٠,٣ ملجم/كجم وبحد أقصى ١٠ ملجم أو بعقار الفينوباربيتال (Phenobarbital) حقناً بالوريد بجرعة مقدارها (١٥ ملجم/كجم وبحد أقصى ١ جرام) وذلك على أن تتم عملية الحقن ببطء وذلك من أجل التقليل من حالة التشنجات مع الأخذ فى الاعتبار أن الأمر قد يتطلب إعادة للعلاج مرة أخرى.

وعلى الرغم من أن مثل تلك الطريقة العلاجية لم تكن متاحة حينما كانت المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية فى أعلى معدلات استخدامها، إلا أنه حديثاً استطاعت الخبرات الطبية التى تم اكتسابها من كثرة حالات التسمم من أن تتعامل مع حالات التسمم بمبيدات تلك المجموعة وذلك من خلال نظام علاجى هدفه الأساسى يعتمد على زيادة معدلات الإخراج للكمية المخزنة من المبيدات بالجسم. فقد اتضح أنه يمكن إعطاء المواد الراتنجية الخاصة بالتبادل الأنيونى (anion-exchange resin) من خلال الفم أو إعطاء مادة الكوليستيرامين (Chlolestyramine) للمرضى ضحايا التسمم حيث وجد أن تلك المادة تُزيد من معدل إخراج مبيد الكلورديكون من خلال البراز بمعدل يتراوح ما بين ٣ إلى ١٨ ضعف، مما ينخفض معه فترة نصف العمر لهذا المركب المخزن ومن ثم تزداد معدلات الشفاء من حالات التسمم به (Cohen *et al.*, 1978).

وفى الواقع، فإن الحكمة المنطقية من وراء استخدام عقار الكوليستيرامين يتركز على إحداث إيقاف دورة مبيد الكلورديكون من خلال دورة الصفراء بالجزء الداخلى للكبد، أما بالنسبة للمواد الراتنجية ذات التبادل الأنيونى، فإنها ترتبط مع المبيد ليسهل إخراجه مما يقلل من فرصة إعادة امتصاصه مرة أخرى ولكن يظل المبيد مرتبطاً بتلك المواد الراتنجية التى

تظل بتجويف الجهاز المعوى لتكون فى طريقها للإخراج من خلال البراز. وعن طريق غير مباشر، فقد يعمل عقار الكوليستيرامين عليتقليل إعادة امتصاص مبيد الكلورديكون من خلال الارتباط بأملاح الصفراء ومن ثم يقلل من فرصة تكوين مستحلبات وامتصاص تلك المادة الذائبة فى الدهن.

وعلى أية حال، فإن تلك النوعية من العلاج قد تكون مناسبة لحالات التسمم بالمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية الأخرى، إلا أن ذلك سيكون معتمداً على معدل الإفراز الصفراوى للمبيدات أو لنواتجها الأيضية. لذلك، فقد أثبت عقار الكوليستيرامين كفاءته فى علاج حالات التسمم بالمبيدات الحشرية الكلورينية العضوية. إضافة إلى ما سبق فقد تكون هناك حالات من الإسعافات الأولية لحالات التسمم بتلك النوعية من المبيدات والتى تعتمد على معاملة الأشخاص المصابين من خلال إزالة مصدر التعرض عن طريق استبعاد الشخص المتأثر عن مكان التعرض و إجراء غسيل معدى بمحاليل ملحية وكربون. أما بالنسبة للجلد (المساحات التى تم ملامستها بالمبيد) فيجب غسيلها بالماء الجارى والصابون علاوة على محاولة جعل الشخص المتأثر فى حالة مستقرة وذلك بحقنه بدواء مضاد للتقلصات والتشنجات مثل (Diazepam) كما سبق الإشارة إليه سالفاً.

إضافة إلى ما سبق، فقد يتم إعطاء الشخص المتأثر خليطاً من الفحم المنشط المخلوط مع عقار (Phenobarbital) والذى يعمل على زيادة معدلات إخراج المبيدات الكلوروينية (خاصة الدلدرين) من خلال أن الفحم المنشط يعمل على زيادة إخراج المبيدات بالبراز بعد أن يدمص المبيدات على سطحه الخارجى أما مادة الفينوباربيتال (Phenobarbital) فإنها تُزيد من نشاط مجموعة إنزيمات الأكسدة المتعددة الوظائف [Mixed Function Oxidases (MFO)] ومن ثم تعمل على زيادة معدلات العمليات الأيضية للمبيدات الموجودة بالجسم. أما عن وجود مادة مضادة للتسمم (مادة ترياقية) متخصصة تعمل على تضاد الفعل السام للمبيدات الكلورينية العضوية، فلا توجد حتى الآن.

المبيدات الحشرية المضادة للكولين إستريز

Anticholinesterase Insecticides

إن المركبات التى تشملها هذه النوعية من المبيدات الحشرية تتميز بأنها ذات ميكانيكية فعل مشتركة، ومع ذلك فهى تنقسم طبقاً لتركيبها الكيميائى إلى قسمين، الأول ويشمل إسترات حمض الفوسفوريك أو الفوسفوروثايويك والثانى يشمل حامض الكرباميك وذلك كما يتضح من الشكل (٣-١١).

إسترات الفوسفور العضوى

X, Y, Z — P = O (أو P = S)

إسترات الكرباميت

R - O - C(=O) - N(H) - CH

X, Y: ألكيل، ألكوكسى، أميدو	Z: أريل، ألكيل، ألكوكسى	R: أريل، ألكيل

شكل (٣-١١): التراكيب الأساسية لكل من قسمى المبيدات الحشرية المضادة للكولين إستريز وهما الفوسفورية العضوية وإسترات الكرباميت. فى حالة المركبات الفوسفورية العضوية، فإن الإسترات قد تكون لحمض الفوسفوريك (P = O) أو لأحماض الفوسفوروثيويك (P = S). أما الاستبدالات (X، Y، Z، R) فهى عبارة عن مجاميع مختلفة تتصل بطريقة مباشرة بالفوسفور أو من خلال ذرة الأكسجين.

وفى الحقيقة، فإن المبيدات الحشرية المضادة للكولين إستريز تضم عدداً كبيراً وضخماً من التراكيب التى أثبتت أحدث ما تم التوصل إليه من محاولات استغلال العلاقة بين

التركيب والفاعلية من أجل إنتاج مركبات تتميز بصفة الفاعلية والتخصص كسموم للحشرات وفى نفس الوقت تتميز بانخفاض سميتها على الأنواع غير المستهدفة. وحالياً يوجد بالأسواق ما يقرب من ٢٠٠ مبيد حشرى مختلف ينتمون جميعاً إلى إسترات الفوسفور العضوى وحوالى ٢٥ مبيد حشرى ينتمون إلى إسترات حامض الكرباميك وهم جميعاً مجهزين على هيئة آلاف من المنتجات فى صورة مستحضرات. ولمزيد من المعلومات التفصيلية حول التسمية والتركيب الكيميائى والتطور الحادث لهذه المبيدات الحشرية، فعلى القارئ الرجوع إلى مانشره العلماء التالى أسماؤهم (O'Brien, 1960; Heath, 1961; Melnikov, 1971; Fest and Schmidt, 1973; Eto, 1974; Kuhr and Dorough, 1976; Matsumura, 1985; Ecobichon and Joy, 1994).

بالنسبة للمبيدات الحشرية التابعة لمجموعة إسترات الفوسفور العضوى، فقد تم تخليقها لأول مرة فى عام ١٩٣٧ بواسطة مجموعة من الكيميائيين الألمان بقيادة العالم (Gerhard Schrader) بشركة باير (Schrader and Kukenthal, 1937). وفى أثناء ذلك، فإن العديد من المركبات التى توصلوا إليها أثناء تجاربهم كانت شديدة السمية، ولسوء الحظ، فإنه تحت الإدارة النازية أثناء الحرب العالمية الثانية، فقد تطور الاستخدام لتلك المركبات فى الصراع الدائر أثناء الحرب وذلك على هيئة غـازات عصـبية كأحد أنواع الحرب الكيميائية والتى من خلالها تم اسـتخدام العديد من تلك المواد بصورة همجية وبإسراف. ومن أمثلة تلك المواد ما يوضحه شكل (٣-١٢) (Clement, 1994; Gee, 1992).

وفى الحقيقة، فإن مركب السارين (*O*-isopropyl methylphosphonofluoridate) قد تم استخدامه بواسطة دولة العراق ضد الأكراد فى شمال العراق عام ١٩٨٨ حيث تم الاستدلال على ذلك من خلال الكشف على ما تبقى من حامض أيزوبروبايل ميثيل فوسفونيك على هيئة مخلفات (متبقيات) فى عينات التربة مع آثار دقيقة من مركب السارين (Webb, 1993). وحديثاً، فقد تم إجراء مراجعة شاملة عن الخصائص الفيزيوكيميائية لهذه المواد وكذلك أعراض التسمم بها وذلك بالمراجع التالية: (Sidell, 1992; Somani *et al.*, 1992).

$$(CH_3)_2N-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{\underset{\underset{C_2H_5O}{|}}{P}}-CN$$

Tabun

$$(CH_3)_2CHO-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{P}}-F$$

Sarin

$$(CH_3)_3C-\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}H-O-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{P}}-F$$

Soman

$$C_6H_{11}(\text{cyclohexyl: }H_2,H_2,H_2,H_2,H_2,H)-O-\overset{\overset{\Large O}{\|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{P}}-F$$

CMPF

شكل (٣-١٢): التراكيب الكيميائية لغازات الأعصاب التابعة لمجموعة إسترات الفوسفور العضوى وكذلك المركبات الأولى (البشائر) من المبيدات الحشرية التابعة لإسترات الفوسفور العضوى.

وعلى الرغم من حقيقة أن جميع إسترات الفوسفور العضوى كانت مشتقة أساساً من غازات الأعصاب مثل سومان، سارين، تابون، إلا أنه قد استمرت عمليات التطوير فى خصائص تلك المواد حتى أمكن التوصل إلى المبيدات الحشرية المستخدمة حالياً والتى تمثل مرور أربعة أجيال من عمليات التطوير والتحسين عن تلك المركبات الكيميائية الأولية والتى كانت شديدة السمية. وعلى أية حال، فإن أول مبيد حشرى تابع لإسترات الفوسفور العضوى والذى قد تم استخدامه على المستوى التجارى كان اسمه (TEPP) وهو مشتق من الاختصار لاسمه الكيميائى تترإيثيل بيروفوسفات (tetraethylpyrophosphate). وعلى الرغم من كفاءته، إلا أنه كان شديد السمية على كل أشكال الحياة كما أن ثباته الكيميائى كان يمثل أكبر مشكلة حيث لوحظ أن ذلك المركب له القابلية للتحلل مائياً فى وجود الرطوبة. وبمزيد من التطور والتحسين الموجه لتخليق مركبات كيميائية أخرى أكثر استقراراً ولها درجة ثبات متوسطة بالبيئة، فقد نشأ بناءً على ذلك مركب الباراثيون (*O,O*-diethyl-*O*-*P*-nitrophenyl phosphorothioate) حيث أُعطى له آنذاك الرمز (E 605) وذلك عام ١٩٤٤ وبعدها ظهر النظير المؤكسد له، البارأوكسون (*O,O*-diethyl-*O*-*P*-nitrophenyl phosphate).

وعلى الرغم من أن كلاً من المركبين قد تميزا بالعديد من الخصائص المرغوب فيها كمبيدات حشرية (مثل قلة التطاير والثبات الكيميائى فى ضوء الشمس وفى وجود الماء والثبات فى البيئة)، إلا أنهما قد أظهرا العديد من التأثيرات السامة على الثدييات وكانا يفتقدان لصفة الاختيارية فيمابين الأنواع المستهدفة وغير المستهدفة. وفى الخمسينات، عندما تم استبدال مبيد الددت بمبيد الباراثيون، فقد نتج عن ذلك، سلسلة من حالات التسمم المميتة والحوادث الشاذة والغريبة والتى تم إرجاعها إلى عدم إدراك العاملين بأن مادة الباراثيون تختلف كل الاختلاف عن المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية غير الضارة والتى أصبحت مألوفة لديهم (Ecobichon, 1994 a). بناءً على ذلك، فإن حالات التسمم الشديد التى حدثت بفعل مبيد الباراثيون قد جذبت الانتباه للبحث عن بديل آخر أو نظير له يكون أكثر اختيارية فى سميته للأنواع المستهدفة وأقل سمية للكائنات غير المستهدفة.

من جهة أخرى، فإن أول إسترات لحامض الكرباميك التى كانت لها صفات مبيدات الآفات، تلك التى تم تخليقها فى الثلاثينات والتى تم تسويقها كمبيدات فطرية. بناءً عليه، فمنذ أن تم الكشف عن أن تلك الإسترات الأليفاتية تفتقر فى نشاطها لكى تكون مبيدات حشرية، فقد ظل الاهتمام بها معلقاً وساكناً حتى منتصف الخمسينات حينما تم إعادة الاهتمام بها بهدف الوصول إلى مبيدات حشرية لها كفاءة كمضادات للكولين إستريز ولكن بحيث تكون قليلة السمية على الثدييات حتى انتهى الأمر آنذاك بتخليق العديد من المركبات الفعالة والتابعة لإسترات الأريل لحامض الميثيل كرباميك. وعموماً، فإن المبيدات الحشرية الكرباماتية قد تم تخليقها بناءً على الأساس الكيميائى البحت وذلك لمحاكاة ما يُحدثه عقار الفايزوستجمين الذى يرجع فى أساسه إلى كونه أحد المركبات القلويدية المستخلصة من بذور نبات فول الكالابار (*Physostigma venenosum*) والذى يُحدث تأثيره السام من خلال تضاده لفعل إنزيم الكولين إستريز.

وفى الحقيقة، فإن من أسباب جذب انتباه العلماء إلى ذلك النبات بالتحديد، أنه منذ العصور البدائية كانت تتمثل أهم أركان العدالة فى الوصول للحقيقة أن تتم عمليات المحاكمة بالتعذيب حيث كان فى الجزء الغربى من أفريقيا كان يُرغم الشخص المشكوك فى

ارتكابه للجريمة على تناول نباتات الفول السامة سالفة الذكر، فإذا قاوم فعل السم واستمرت حياته افترضت براءته وإذا حدث له ضرر أُقيم عليه الحد ونفذت العقوبة. بناءً على ذلك، فقد تمكن العلماء منذ عام ١٨٦٤ من عزل المواد السامة الفعالة من النباتات والتى اتضح أنها مادة الفيزوستجمين وتم التأكد من طبيعة تركيبها الكيميائى على أنها أحد إسترات مشتقات حامض الكرباميك عام ١٩٢٥ وتم إثبات أنها مثبطة لنشاط إنزيم الكولين إستريز عام ١٩٣٠.

علامات واعراض التسمم Signs and Symptoms of Poisoning

على الرغم من تباين طبيعة التراكيب التى تتبعها تلك المركبات، إلا أن الميكانيكية التى تسلكها المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية وإسترات الكرباميت وجد أنها متطابقة ومتماثلة وتنحصر فى إحداثها لعمليات تثبيط لإنزيم الأسيتيل كولين إستريز [(AChE) Acetylcholinesterase] الموجود بالنسيج العصبى، وهو فى حقيقته عبارة عن الإنزيم المسئول عن هدم المادة الناقلة للسيالات العصبية المعروفة باسم الإسيتيل كولين (ACh) وإنهاء فاعليتها البيولوجية.

فى الحقيقة، فقد كشفت الدراسات أنه بتراكم مادة الأسيتيل كولين الحرة وغير المرتبطة عند النهايات العصبية لكل الأعصاب الكولينيرجية، فإن ذلك ينتج عنه استمرار التنبيه الكهربى بالأعصاب. لذلك، فإن من علامات التسمم، لوحظ حدوث عمليات استثارة وتنبيه للمستقبلات الماسكارينيك (Muscarinic) الخاصة بالجهاز العصبى الباراسمبثاوى (حيث يُلاحظ زيادة الإفرازات وتقلص بالشُعب الهوائية وتقلصات بالمعدة والأمعاء وإسهال وتبول لا إرادى وبطء فى نبضات القلب)، أما الأعراض التى تحدث نتيجة لإثارة وإعاقة للمستقبلات النيكوتينيك والتى تشمل أقسام العقد العصبية السمبثاوية والباراسمبثاوية للجهاز العصبى اللاإرادى بالإضافة إلى أماكن اتصال الأعصاب بالعضلات فهى تشمل (سرعة ضربات القلب وزيادة ضغط الدم وإجهاد عضلى وارتعاشات وضعف فى العضلات وشلل مترهل). أما الأعراض الناتجة عن الجهاز العصبى المركزى فتتركز على عدم الشعور بالراحة وانفعالات غير مستقرة وتخلج وكسل وتشويش

عقلى وفقدان للذاكرة وضعف عام وتشنجات وإزرقاق لون البشرة وغيبوبة وذلك كما هو مدرج فى الجدول (٣-٧).

جدول (٣-٧): علامات وأعراض التسمم بالمبيدات الحشرية المضادة للكولين إستريز.

النسيج العصبى والمستقبلات المتأثرة	الجانب المتأثر	الظواهر والأعراض
*- الجهاز العصبى الباراسمبثاوى مستقبلات Muscarinic ألياف عصبية بعد عقدية.	غدد خارجية الإفراز العيون	زيادة كل من إسالة اللعاب، التدميع، العرق، استرخاء جفن العين، ضبابية الرؤية، إلتهابات بالملتحمة، تدميع دموى.
	الجهاز المعدى المعوى	غثيان، قيئ، ضيق بالبطن، انتفاخ، تشنج، إسهال، عدم تحكم فى التبرز، إحساس بالتبول.
	الجهاز التنفسى	زيادة إفرازات الشُعب الهوائية، سيلان لإفرازات الأنف، تصفير أثناء التنفس، استسقاء، ضيق فى الصدر، تقلصات فى الشُعب الهوائية، كحة، بطء فى التنفس وصعوبته.
	الجهاز القلبى الوعائى	بطء فى ضربات القلب وانخفاض ضغط الدم.
	المثانة	تكرار التبول وعم التحكم فيه.
*- ألياف الجهاز العصبى السمبثاوى والباراسمبثاوى اللاإرادى (مستقبلات نيكوتينيك).	الجهاز القلبى الوعائى	سرعة ضربات القلب، شحوبة اللون وزيادة ضغط الدم.

النسيج العصبى والمستقبلات المتأثرة	الجانب المتأثر	الظواهر والأعراض
*- الألياف العصبية الحركية الجسمية.	العضلات الهيكلية	ترهل عضلى (جفون العين وعضلات الوجه)، تشنجات، انعكاسات توترية، ضعف عضلى عام بالعضلات التنفسية والمحيطية، شلل، أرق، نشاط حركى، انفعال للمنبهات الصوتية، ارتجاف وانفعالات متغيرة وتخلج.
*- المخ (مستقبلات الأسيتيل كولين).	الجهاز العصبى المركزى	خمول، كسل، إجهاد، تشوش عقلى، عدم القدرة على التركيز، صداع، ضغط بالرأس، ضعف عام، غيبوبة مع غياب الانعكاسات، ارتعاشات، صعوبة فى التنفس، تشنجات، هبوط فى مراكز التنفس وازرقاق لون البشرة.

مأخوذ عن (**Ecobichon and Joy, 1982**).

والصورة التقليدية لحالات التسمم بالمبيدات الحشرية المضادة للكولين إستريز قد تم وصفها لأول مرة عام ١٩٤٨ بواسطة العالم DuBois (DuBois, 1948; DuBois *et al.*, 1949) والتى أصبحت أكثر تعقيداً فى السنوات الأخيرة وذلك نتيجة التعرف على علاقات تسمم عصبية إضافية وثابتة والتى لم تكن موجودة وملحوظة قبل ذلك. وعموماً، فإن من أوائل الأعراض التى تكون ناتجة عن التعرض للتركيزات العالية للمبيدات الحشرية (نتيجة محاولة الانتحار أو تناول المبيدات المركزة أو المخففة بكميات كبيرة)، تكون على هيئة تأثيرات ثابتة قد تستمر لعدة شهور تشمل السلوك العصبى والإدراك والوظائف العصبية العضلية (Marrs, 1993; Ecobichon, 1994 a). ومن أوائل الدلالات لهذه النوعية من الأعراض كانت على هيئة آلام عصبية-نفسية بشكل ممرض والتى سُجلت عام ١٩٦٣ بواسطة العالم (Spiegelberg) والذى قام بدراسة حالة العاملين فى إنتاج الغازات العصبية بألمانيا أثناء الحرب العالمية الثانية.

وفيما يتعلق بالخصائص المميزة لأعراض التسمم، فقد أمكن تقسيم المرضى الذين يُعانون من هذه الأعراض إلى قسمين. القسم الأول، وهو الأكثر عدداً، فكانوا يتميزون بانخفاض الحيوية والطموح وظهور حالات من التخلف العقلى وظهور أعراض على الجهاز المعدى المعوى والقلب والأوعية الدموية وانخفاض فى الشهوة الجنسية وعدم تحمل الكحول أو النيكوتين وانطباع بأنهم ما زالوا غير ناضجين. أما المجموعة الثانية، فإنه بالإضافة إلى الأعراض السابقة، فقد ظهرت عليهم واحدة أو أكثر من الأعراض التالية: اكتئاب وخلل فى الوظائف الحيوية وتبلد فى المخ وفقدان للذاكرة أو نوع من الخبل أو الجنون وخلل طفيف فى الأعضاء العصبية.

تلك الأعراض قد ظهرت واستمرت لفترات تراوحت ما بين ٥ إلى ١٠ سنوات بعد التعرض لهذه المواد السامة التابعة لإسترات الفوسفور العضوى أثناء سنوات الحرب. أما بالنسبة للبحث العلمى الناتج عن دراسة العالمين (Gershon and Shaw, 1961) والذى كان مثيراً للجدل، فقد اعتمد فى هذا البحث على دراسة ١٦ حالة من العاملين الذين قاموا بتطبيق المبيدات والذين تعرضوا للمبيدات الحشرية التابعة لإسترات الفوسفور العضوى لفترات تراوحت ما بين ١٠ إلى ١٥ عاماً، فقد لوحظ أنهم يعانون من مجموعة كبيرة من علامات التسمم والتى شملت طنين فى الأذن، تذبذب فى مقلتى العين، حمى، تخلج، ارتعاش، تنميل، شلل، صعوبة الكلام، فقدان للذاكرة، أرق، سير أثناء النوم، كثرة الأحلام، خمول، تراخى، ضعف عام، انفعالات متغيرة، تشوش عقلى، صعوبة التركيز، عدم الشعور بالراحة، قلق، اكتئاب وانفصال فى الشخصية.

وعلى الرغم من النتائج التى قدمتها دراسات أخرى تميزت بأنها غير قاطعة فى ما تقدمه من دلالات لهذا الكم الكبير من علامات وأعراض التسمم نتيجة التعرض على المدى الطويل، إلا أن هناك حالات من إعادة ظهور مثل تلك الأعراض بالعديد من التقارير الموثقة (Marrs, 1993; Ecobichon, 1994 a). من جهة أخرى، فلم تتواجد تقارير تنص على ظهور حالات من الشفاء الكامل لتلك الحالات التى حدث لها تسمم بالمبيدات الحشرية التابعة لإسترات الفوسفور العضوى. لذلك، كان من المهم أن تتم حالة من المتابعة المستمرة

والمراقبة عن قرب للمرضى الذين تسمموا بشكل حاد لفترة قد تصل إلى أسابيع حتى يتم التأكد من شفائهم وتخلصهم من التغيرات التى سبق ذكرها سالفاً. والدليل على ذلك، هو أنه نادراً ما يُلاحظ أطباء الطوارئ حالة من الشفاء الكامل بشكل ثابت لمرضى قد حدث لهم تسمم بتلك المركبات. لذلك، فإن الأمثلة القاطعة على حدوث مثل تلك الحالات من الشفاء كانت قليلة إلا إذا كانت حالة من الحالات سعيدة الحظ والتى يمكن أن يُستدل منها على ما يمكن عمله فى حالات أخرى مشابهة لها (Ecobichon *et al.*, 1977).

ومن إحدى الحوادث المذكورة فى ذلك المجال، هو عندما تعرضت إحدى العاملات الفنيات عن طريق الجلد لكمية غير معروفة لمحلول تركيزه ٥ ,٧ ٪ (حجم/ حجم) من مبيد الفينيتروثيون [*O,O*-dimethyl-*O*-(4-nitro-m-tolyl) phosphorothioate] وذلك فى زيت ذرة والذى قد سُكب على العاملة بطريقة الخطأ. وفى الحقيقة، فإن أول ما فعلته العاملة هو أن قامت بمسح ما تم سكبه على جلدها خاصة بمناطق الوجه واليدين. بعد ذلك، بدأت أعراض التسمم فى الظهور وكانت على هيئة فقدان للذاكرة، ارتعاشات، إجهاد وذلك بعد مرور يومين من التعرض وكان ذلك كله مصحوباً بانخفاض فى نسبة نشاط إنزيم الكلوين إستريز فى البلازما بمقدار ٤٥ ٪ لكن كان التغير أقل ما يمكن فى نشاط نفس الإنزيم بكرات الدم الحمراء. وقد استمر احتجاز تلك السيدة بالمستشفى لعلاجها إلا أن علامات التسمم وأعراضه قد تزايدت إلى الحد المعروف عنه بأنها حالة تسمم بإسترات الفوسفور العضوى المذكورة فى الجدول (٣-٧).

وقد استجابت المريضة للعلاج بالمواد الترياقية (المضادة للتسمم) والتى كانت فى تلك الحالة عبارة عن مادة براليدوكسيم (Bralidoxime) (انظر علاج التسمم فيما بعد). وعلى الرغم من أن نشاط إنزيم الكولين إستريز قد عاد إلى مستوياته الطبيعية بعد ١٥ إلى ٢٠ يوماً من التعرض، إلا أن بعض الأعراض المتعلقة بالاستجابات العضلية العصبية من الدرجة المتوسطة قد إستمرت لمدة أربعة شهور وبعدها حدثت حالة الشفاء الكامل فى خلال تسعة شهور من الحادثة، وكانت تلك الأعراض عبارة عن ترهلات عضلية، ضعف عضلى عام، أعراض نفسية شملت انفعالات متغيرة، عدم القدرة على التركيز نتيجة الإرهاق، تأثر

الذاكرة وحالة من الكسل والخمول.

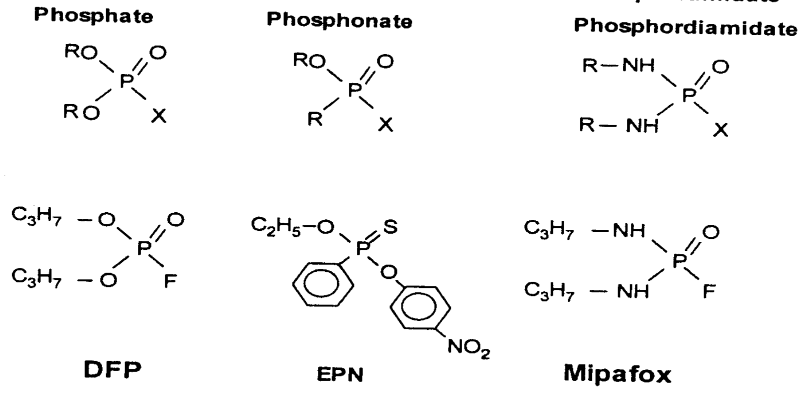
وعلى الرغم من أن الأعراض الإكلينيكية الخاصة بحالات التسمم الحاد قد أمكن التعامل معها والسيطرة عليها فى خلال فترات زمنية تراوحت ما بين أيام إلى أسابيع، إلا أن هناك بعض الأعراض ذات الطبيعة العصبية النفسية قد تظهر وتستمر لمدة شهور أو أطول. ومن أحد المقالات المرجعية الكاملة حول هذه الجزئية، تلك التى نُشرت للعالم (Ecobichon, 1994 a). ومن خلال ما تم نشره، فقد استمرت عملية المراقبة والإشراف لمدة أربعة شهور على عدد من ١٩ حالة من التسمم الحاد وكانوا جميعاً من المزارعين الذين ظهرت عليهم العديد من علامات وأعراض التسمم التى كانت تتمثل فى رؤية ضبابية، ضعف عضلى، غثيان، صداع، زيادة إفراز العرق أثناء الليل. وعلى الرغم من ثبات تلك الأعراض طوال فترة الدراسة، إلا أن كان هناك استعادة بطيئة لنشاط إنزيم الكولين إستريز سواءً بالبلازما أو كرات الدم الحمراء (Whorton and Obrinsky, 1983).

بعد ذلك، فقد قام العالم (Rosenstck) ومساعديه عام ١٩٩١ بوصف حالات من التسمم قد بلغ عددها ٣٦ حالة وكانوا جميعاً من المزارعين فى نيكاراجوا. وقد استمرت الدراسة على تلك الحالات لمدة عامين بعد تعرض هؤلاء العاملين للمبيدات. وقد كانت الأعراض عبارة عن أعراض عصبية نفسية وكانوا بحالة شديدة السوء عن غيرهم الذين كانوا تحت الاختبارات التى أقرتها منظمة الصحة العالمية (WHO) علاوة على ستجابتهم السيئة لاختبارات أخرى إضافية والتى انحصرت على اختبار قدراتهم الانتباهية لكل من الأفعال والرؤية والتذكر بالرؤية وسرعة الرؤية الحركية والثبات الحركى والبراعة. ومنذ بداية الستينات، فإن التقارير كانت تعتمد درجة جديتها على مرحلة رواية الأعراض إلا أنها قد تطورت بعد ذلك إلى إجراء الاختبارات التى تبين صدق ذلك من عدمه. لذلك، كان لابد من تحديث القياسات المأخوذة عن الاختبارات التى يتم إجراؤها وذلك حتى يمكن الكشف عن التغيرات الدقيقة مثل ما يتعلق بالذاكرة والمهارات الحركية والأكاديمية والتجريدية ومرونة التفكير.

أما الاتجاه الثانى المتعلق بظواهر التعرض للمبيدات الحشرية التابعة لإسترات

الفوسفور العضوى، فقد تم وضعها حديثاً من خلال الأطباء فى سيريلانكا والذين شاركوا فى علاج حالات من محاولات الانتحار (Senanayake and Karalliedde, 1987). فى تلك الحالات، ظهرت أعراض الشلل التى أُطلق عليها الأعراض الوسطية والتى تتكون من علامات عصبية تظهر فيما بين ٢٤ إلى ٩٦ ساعة بعد حدوث الأزمة الكولينرجية الحادة ولكن قبل ظهور حالة التسمم العصبى المتأخر والتى تشمل حالات الضعف العضلى وتأثر العضلات المتصلة بالأعصاب الجمجمية (العضلات القابضة للعنق وعضلات التنفس) وكذلك الأخرى المتعلقة بالأطراف. لذلك، فقد كانت حالات الشلل الارتجافى للأعصاب الجمجمية هى الصفة المشتركة بين الحالات وقد كانت هناك مخاطر لحدوث الوفاة أثناء تلك الفترة بسبب هبوط وضيق التنفس، مما تطلب الأمر إلى إجراء تنفس صناعى وخاصة أن الحالات كانت لا تستجيب للعلاج بالأتروبين أو الأوكسيمات. وعموماً، فإن المبيدات التى قد تسببت فى ظهور هذه الحالات كانت فينثيون، دايمثويت، مونوكروتوفوس، ميثاميدوفوس. وعموماً، فلم توجد أى اختلافات بين أعراض المتسممين الذين ظهرت عليهم مجموعة الأعراض التوسطية وبين الذين تسمموا ولم تظهر عليهم تلك النوعية من الأعراض، إلا أنهم جميعاً قد تم علاجهم بنفس الأسلوب.

أما فيما يتعلق بالمجموعة الثالثة من الأعراض، فهى عبارة عن السمية العصبية المتأخرة التى تُحدثها المركبات الفوسفاتية العضوية والمعروفة باسم [Organophosphate-induced delayed neurotoxicity, (OPIDN)]. وفى الحقيقة، فهى عبارة عن مجموعة من الأعراض تسببها إسترات الفوسفات، الفوسفونات والفوسفوروأميدات والتى القليل منها فقط هو ما يتم إستخدامه كمبيدات حشرية وذلك كما يوضحه الشكل (٣-١٣).



شكل (٣-١٣): يوضح التراكيب الأساسية وأسماءها للإسترات الفوسفورية العضوية مع بعض الأمثلة للمركبات التابعة لها والتى تسبب أعراض السمية العصبية المتأخرة.

ومن الناحية التاريخية، فإن تلك المجموعة من الأعراض قد تم التعرف عليها منذ ما يقرب من ١٠٠ عام وكانت مصاحبة بالتعرض للمركب الكيميائى تراى أورثو توليل فوسفات [tri-*O*-tolyl phosphate (TOTP)] (Ecobichon, 1994 a). ومن أوائل المشاكل التى ظهرت بشكل وبائى لحالات السمية العصبية المتأخرة التى تحدثها بعض المركبات الفوسفاتية العضوية والمعروفة بالمختصر (OPIDN)، كانت قد ظهرت أثناء سنوات تحريم بيع المُسكرات (المشاريب الكحولية) بالولايات المتحدة الأمريكية، حيث ظهر آنذاك حالات من التسمم العصبى المتأخر الناتج عن استهلاك نوع من الخمور الكحولية التى تسمى باسم البراند والذى كان مستخلصاً من أحد أنواع الزنجبيل الذى كان مزروعاً فى منطقة جاميكا. وفى الحقيقة، فقد كان ذلك المستخلص الكحولى مغشوشاً وملوثاً نتيجة خلطه بإسترات توليل الفوسفات وكانت الأعراض التى تأثر بها حوالى ٢٠٠٠٠ شخص قد تراوحت بين درجات مختلفة والتى عُرفت باسم شلل الزنجبيل أو باسم (Jake leg) والتى قام بدراستها بالتفصيل العالم (Maurice Smith) الذى كان يعمل فى قسم خدمات الصحة العامة الأمريكية. وقد أوضح ذلك الباحث أن هذه الأعراض ليس فقط أن تظهر فى

الحيوانات (الأرانب، الكلاب، القرود، الماشية) ولكنها أيضاً يمكن أن يُحدثها أى مشابه من المشابهات الثلاثة الموجودة بالمستحضر التجارى لمادة تراى توليل فوسفات، خاصة المشابه أورثو الذى لوحظ أن إليه ترجع أسباب حدوث حالات التسمم (Smith and Lillie, 1931). وعموماً، فقد تميزت الأعراض بظهور حالات ترهل تتميز بضعف عضلى فى الأذرع والأرجل تؤدى بعد ذلك إلى ظهور مشية غير ملائمة أو طبيعة خطوات غير طبيعية (جر القدمين) والتى تطورت بعد ذلك إلى شلل تشنجى، حدة التوتر، تزايد حدة الانعكاسات، ارتعاش وإنعكاسات شاذة مما يدل على حدوث أضرار بالأنسجة العصبية مع استمرارية الأعراض المتعلقة بالأعصاب الحركية العلوية (Ecobichon, 1994 a).

وفى العديد من المرضى، فقد كان الشفاء محدوداً واقتصر على الأذرع والأيدى لكن الضرر الحادث بالجزء السفلى من الجسم (تساقط القدم، شلل تشنجى وحدة الفعل الانعكاسى) كان مستمراً، مما أدى إلى استنتاج أن الضرر قد حدث للنخاع الشوكى (Morgan and Penovich, 1978). وقد ظهرت أمراض عصبية مشابهة مع المبيد الحشرى التابع لإسترات الفوسفور العضوى (ميبافوكس) والذى كان تحت الاختبار وذلك أثناء وقوع حادثة أثناء استخدامه. كذلك ما حدث من تسمم المياه والجاموس فى بداية السبعينات فى مصر بسبب المبيد الحشرى التابع لمجموعة الفوسفونات والذى يسمى ليبتوفوس، فقد أظهر هذا المبيد أعراض تسمم عصبية مشابهة لما تم ملاحظته نتيجة التعرض لمركب (TOTP) (Abou-Donia, 1981). كذلك، هناك دليل على أن مبيد الليبتوفوس يسبب أمراض عصبية وذلك طبقاً لما حدث بين العاملين فى مجال الصناعات النباتية بالولايات المتحدة الأمريكية إلا أن الملاحظات المرضية كانت مجالاً للخلاف والجدل بسبب أن تعرض العاملين لم يكن قاصراً على التعرض للمبيد وإنما كذلك كانوا قد تعرضوا للمذيب العضوى (هكسان) وهو الآخر عبارة عن مادة كيميائية سامة للأعصاب (Xintaris *et al.*, 1978).

إضافة إلى ما سبق، فهناك العديد من المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية والتى تشمل أوميثويت، ترايكلورونات، ترايكلورفون، باراثيون، ميثاميدوفوس، فينثيون و كلوربايروفوس قد تورطوا كذلك فى إحداث أعراض التسمم العصبى المتأخر (OPIDN) فى

الإنسان (Abou-Donia and Lapadula, 1990). وعلى أية حال، فإنه يجب التأكد من أن هذه الأحداث كلها قد حدثت نتيجة التعرض لوقوع حوادث أو محاولات انتحار والتى من خلالها تم التعرض لمستويات كبيرة. والشىء المقلق حقاً، أن هناك ما يزيد عن ٢٠٠ مبيد حشرى تابعين لإسترات الفوسفور العضوى مازالوا فى نطاق الاستخدام ومن المحتمل أن يسببوا أمراضاً عصبية تشابه فى أعراضها ما أثبتته الدراسات التى تم إجراؤها على أكثر الأنواع حساسية (الدجاج والقطط). ومن أجل ذلك، فقد تم تطبيق وتطوير البروتوكولات القياسية الخاصة باختبار كل المبيدات الحشرية لتكون خاضعة لهذه البروتوكولات والتى من خلالها يمكن توضيح الميكانيكيات التى من خلالها تحدث حالات التسمم. بناءً على ذلك، فقد أظهرت الفحوصات النسيجية للأجهزة العصبية للدجاج المعامل بالمادة المختبرة والتى كانت عبارة عن عدة مبيدات شملت كلاً من (TOTP)، [*O,O*-diisopropyl phosphorofluridate (DFP)]، ميبافوكس وليبتوفوس قد أظهرت حالة تسمى موت الظَهر (dying-back) حيث يحدث ذلك نتيجة انحلال جزء كبير من قُطر المحور العصبى وما يغلفه من طبقة الميلين وذلك فى الجزء البعيد من الأعصاب المحيطية والجزء الطويل من النخاع الشوكى والنهايات المنقارية للأعصاب الصاعدة والنهايات البعيدة للأعصاب الهابطة (Cavanagh, 1954; Sprague and Bickford, 1981).

وعلى مستوى الدراسات الكيميائية الحيوية، فقد أشارت الدراسات أن المواد سالفة الذكر تعمل على تثبيط بعض الإنزيمات العصبية غير المتخصصة مثل الكربوكسيل إستريز وأيضاً النيوروباثيك ترجيت إستريز أو ما يُعرف باسم النيوروتوكسيك إستريز [(NTE) neurotoxic esterase] واللذان لهما دور غير معروف إلى الآن فى العمليات الأيضية لليبيدات فى الأعصاب (Johnson, 1982). وعموماً، فإذا كان التعرض الحاد للمبيد الحشرى الفوسفورى العضوى قد نتج عنه تثبيط لإنزيم (NTE) بنسبة أكبر من ٧٠ ٪ فإن ذلك معناه أنه ستظهر أعراض السمية العصبية المتأخرة (OPIDN) مصحوبة بحالة من التخلج بعد فترة تتراوح ما بين ٧ إلى ١٤ يوم حيث بعدها يتطور الأمر إلى حالة من الضعف المتوسط أو الشديد للعضلات وشلل مصحوب بتغيرات فى شكل الأعصاب (Johnson, 1982; Slott and Ecobichon, 1984). وعموماً، فإن رأى العديد من الباحثين يقول إن

العديد من المبيدات الحشرية الفوسفاتية وإسترات الفوسفوروثيوات شائعة الاستخدام قد يكون لها القدرة على إحداث أعراض السمية العصبية المتأخرة فقط إذا كان تركيزها كافياً لإحداث ذلك داخل جسم الكائن الحى(*in vivo*).

وعلى أية حال، فإذا أخذنا البارا أوكسون كمثال لأحد الإسترات الفوسفاتية، فإن الحيوانات المعاملة به إما ستموت نتيجة تأثيره السام الحاد أو أنها سريعاً ما يتم إزالة سمية المركب وبالتالى تمنع وجود الكمية اللازمة من الباراأوكسون من أن يثبط إنزيم (NTE). أيضاً، قد يظهر نوع من العلاقة الدقيقة بين التركيب والفاعلية فيما بين إسترات الفوسفور العضوى وبين مكان حدوث فعلها على البروتين الخاص بإنزيم (NTE) والسبب فى ذلك يرجع إلى أن إسترات الفوسفات لم تكن جيدة كمثبطات لإنزيم (NTE) (Ohkawa *et al.*, 1980; Abou-Donia, 1981). وعلى العكس من ذلك، فإن الغازات السامة للأعصاب قد سببت تثبيطاً واضحاً لإنزيم (NTE) إلا أن الحيوانات التى تم تعريضها لم تظهر عليها أعراض السمية العصبية المتأخرة، مما استنتج معه أن تثبيط إنزيم (NTE) ليس مشروطاً بالسمية العصبية المتأخرة (Johnson *et al.*, 1985; Lotti, 1992; Marrs, 1993). لذلك، فإنه يجب التأكيد على أنه بالرغم من أن تثبيط إنزيم (NTE) ما زال يمثل المكون المفيد فى الكشف على فاعلية إسترات الفوسفور العضوى المحدثة لأعراض السمية العصبية المتأخرة، إلا أن دور هذا الإنزيم فى بداية ظهور هذه الأعراض ما زال غير معروف ولذلك، كانت الدلالات المرضة على المستوى النسيجى ما زالت مطلوبة لتقديمها لوكالة حماية البيئة الأمريكية لمعرفة ما إذا كان المبيد الحشرى المختبر (المطلوب تسجيله) مُحدثاً للسمية العصبية المتأخرة أم لا. كذلك، فقد لوحظ أن مركبين من إسترات الفوسفور العضوى وهما ليس من المبيدات الحشرية وإنما ينحصر فعلهما على كونهما مسقطات للأوراق وهما ميرفوس (*S,S,S*-tributyl phosphorotrithioite) وكذلك ناتج تأكسده [S,S,S-tributyl phosphorothioate (DEF)] قد أحدثا أعراض سمية عصبية متأخرة لأحد المزارعين وكذلك على الدجاج (Abou-Donia and Lapadula, 1990).

أما بالنسبة لعلامات وأعراض التسمم بالمبيدات الحشرية الكرباماتية، فهى تتشابه مع

تلك التى تم ملاحظتها مع المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية، إلا أن الاختلاف الوحيد يتركز على فترة استمرار حالة التسمم. بمعنى آخر، فمن أهم الأسباب الواضحة عن قِصر الفترة التى تستغرقها علامات التسمم بالمبيدات لحشرية الكرباماتية سواءً كان ذلك التسمم من الدرجة المتوسطة أو الشديدة هو أن المبيدات الحشرية الكرباماتية عبارة عن مثبطات عكسية (Irreversible inhibitors) لإنزيم (AChE) الموجود بالنسيج العصبى. علاوة على ذلك، فإن هذه المركبات سريعاً ما يحدث لها تحولات حيوية داخل الجسم. وعلى الرغم من كثافة الأبحاث التى تم إجراؤها على التأثيرات السامة للمبيدات الحشرية الكرباماتية إلا أن تلك الأبحاث قد أثبتت أن هذه المبيدات تعتبر آمنة نسبياً ولكن هناك أبحاث أخرى قد تم إجراؤها لإختبار سمية هذه المبيدات على المدى القصير وقد تبين من هذه الأبحاث أن تلك المبيدات أثبتت أنها سامة للإنسان وقد ظهرت بسببها العديد من حالات الوفاة (Hayes, 1982; Ecbichon, 1994 b).

من جهة أخرى، فإن الشىء الثابت والذى لا جدال فيه، هو أن هذه المجموعة من المبيدات تشتمل على مركب الكارباريل الذى تسبب فى إحداث حالات تسمم نتيجة التعرض له بتركيزات كبيرة أثناء وقوع العديد من حالات الانتحار (Hayes, 1982; Cranmer, 1986). وبالنسبة للمعلومات المتعلقة بحوادث تسمم الإنسان بمركب الكارباريل، فمن الممكن العثور عليها من خلال وثيقة إقرار الكرباريل التى أصدرتها وكالة حماية البيئة (EPA, 1980). من خلال ذلك التقرير، فقد يلاحظ أنه فى الفترة ما بين ١٩٦٦ وحتى ١٩٨٠، قد تم تسجيل ١٩٥ حالة تسمم للإنسان موزعين ما بين ٣ وفيات، ١٦ تم احتجازهم بالمستشفيات، ١٧٦ حالة تم علاجهم بعقاقير طبية. من خلال تلك الحالات وغيرها، فقد تبين أن جرعة واحدة عن طريق الفم مقدارها ٢٥٠ مليجرام من الكارباريل (بمعنى ٢,٨ ملجم/كجم من وزن الجسم) تعتبر كافية لإحداث حالة تسمم شديدة لإنسان بالغ (Cranmer, 1986). إضافة إلى ما سبق، فقد لوحظ وجود حالات من التسمم المتوسط ولكن زائلة وذلك بعد التعرض لعدد قليل من أكثر المبيدات الحشرية التابعة لإسترات الكرباميت فاعلية مثل الميثوميل (لانيت) والبروبوكسور (بايجون) (Vandekar *et al.*, 1968; Liddle *et al.*, 1979). وحديثاً، فإنه نتيجة الاستخدام غير الشرعى لمبيد ألديكارب (تيميك) كأحد إسترات الكرباميت شديد السمية الحادة وذلك على البطيخ فى

ولاية كاليفورنيا وعلى الخيار فى بريطانيا وكولومبيا وكندا فقد نتج عن ذلك حالة من التسمم المتوسط والشديد للمستهلكين لهذه المنتجات مع ظهور علامات وأعراض تشمل الغثيان، القيىء، تقلصات معدية ومعوية وإسهال (Goldman *et al*., 1990 a,b).

وعلى الرغم من قلة الدلائل التى تشير إلى حدوث تسمم عصبى لفترات طويلة بعد التعرض للمبيدات الحشرية التابعة لإسترات الكرباميت، إلا أن ذلك يجب أن يؤخذ بعين الحذر بسبب أن علامة الخطر تظهر بعد التعرض الحاد لجرعات ضخمة أو بعد التعرض المتكرر لجرعات كبيرة. وعن حالات التسمم الحادثة نتيجة التعرض لمبيدات الكرباميت، نجد مثلاً حالة أحد المزارعين الذى قد تبلل جسده أثناء رش الخضروات بمبيد الكرباريل الذى كان مجهزاً على صورة مسحوق قابل للبلل، فإن ذلك المزارع قد ظهرت عليه بعض الأعراض مثل الخوف من الضوء وحالة من التنميل وفقدان للذكريات الحديثة وضعف عضلى علاوة على الإجهاد والكسل (Ecobichon, 1994 b). هناك أيضاً حالة أخرى قد تعرضت بشكل مستمر لفترات تراوحت ما بين ٨ إلى ١٠ شهور وذلك للغبار الدقيق لمبيد الكارباريل (الذى كان مجهزاً على هيئة مسحوق صلب ١٠٪) وذلك بالمنزل حيث قد ظهرت أعراض شبيهة بالإنفلونزا على جميع أفراد الأسرة إلا أن الرجال كبار السن كانت حالتهم أكثر سوءاً عن غيرهم. وعموماً، فقد كانت أعراض التسمم تشتمل على سوء الهضم، صداع مع إحساس بالضغط، طنين بالأذن، دوخة، تشوش عقلى، ضعف فى معظم العضلات الهيكلية، ضمور فى المخ وبعد ذلك، فقد تحسنت حالة المرضى بمجرد إبعادهم عن المنزل ولكن الأعراض سريعاً ما عادت مرة أخرى بمجرد دخولهم للمنزل مع انخفاض فى نشاط إنزيم الكولين إستريز فى البلازما وكرات الدم الحمراء، إلا أن إستعادة النشاط والشفاء كانت بطيئة حيث قد استغرقت أكثر من شهرين (Branch and Jacqz, 1986). وفى الحقيقة، فإن تلك التفاعلات الشاذة والعجيبة التى تنتج عن مبيد الكارباريل، قد تزداد نتيجة بطء معدلات تحوله الحيوى نتيجة تقدم أعمار المرضى من جانب وربما نتيجة تناولهم لعقار سيميتيدين (Cimetidine) الذى كان له أكبر الأثر فى تثبيط العمليات الأيضية للكرباريل من جانب آخر.

وعلى مستوى البحث العلمى، فقد أثبتت الدراسات التى قامت بإختبار تأثير الجرعات السامة، بأن تلك الجرعات قد تسببت فى إحداث انحلال بالنخاع الشوكى فى الأرانب والدجاج وذلك بعد المعاملة بمركب صوديوم داى إيثيل داى ثايوكرباميت (Edington and Howell, 1969). أما عندما تم تغذية الخنازير على مبيد الكرباريل بجرعة ١٥٠ ملجم/ كجم يومياً لمدة ٧٢ أو ٨٣ يوماً، فقد تسببت تلك المعاملة فى إحداث شلل بالأرجل الخلفية على الأقل أثناء الرقود وتم ملاحظة ذلك عندما أُجبرت الحيوانات على الحركة وقد نتج عن ذلك أيضاً حدوث حالة من عدم التوافق الحركى وتخلج وارتعاشات وتقلصات ارتجافية للعضلات مع ظهور أضرار نسيجية بالجهاز العصبى المركزى وكذلك بالعضلات الهيكلية (Smalley *et al*., 1969).

وعموماً، فقد تم استنتاج أن المبيدات الحشرية التابعة لإسترات الكرباميت لا تثبط إنزيم (NTE) ولا تُحدث أعراض التسمم العصبى المتأخر، إلا أن ما تم ملاحظته كان عبارة عن تغيرات سلوكية فى الحيوانات بعد إعطاؤها العديد من المبيدات الحشرية الكرباماتية المختلفة سواءً لفترات مزمنة أو تحت مزمنة (Santalucito and Morrison, 1971; Desi *et al*., 1974).

مكان وميكانيكية إحداث الفعل السام

The Site and Mechanism of Toxic Action

على الرغم من أن المبيدات الحشرية المضادة للكوين إستريز تشترك معاً بل وتتشابه فى طريقة فعلها، إلا أن هناك بعض الاختلافات المعنوية فيها بين إسترات الفوسفور العضوى والكرباميت. فنجد أن التفاعل بين إستر الفوسفور العضوى والمكان النشط فى بروتين إنزيم الأسيتيل كولين إستريز (مجموعة الهيدروكسيل الخاصة بالحمض الأمينى سيرين) ينتج عنه تكوين معقد فى مرحلة وسطية يتحلل مائياً بعد ذلك من خلال فقد المجموعة الاستبدالية (Z)، تاركة بذلك الإنزيم مثبطاً ليس له القدرة على التفاعل بل مفسفراً وبحالة من الثبات والذى فى هذه الحالة تكون له درجة ضعيفة جداً من النشاط هذا ما يوضحه الشكل (٣ ـ ١٤).

Organophosphorus Ester

$$E{-}OH + (XO)(YO)P(=O)Z \longrightarrow E{-}O{-}P(=O)(XO)(YO) + ZH \longrightarrow E{-}OH + (XO)(YO)P(=O)OH$$

Carbamate Ester

$$E{-}OH + XOC(=O){-}NHCH_3 \longrightarrow EOC(=O){-}NHCH_3 + XOH \longrightarrow E{-}OH + HOC(=O){-}NHCH_3$$

شكل (٣-١٤): يوضح التفاعل بين إستر الفوسفور العضوى أو الكرباميت مع مجموعة الهيدروكسيل الخاصة بالحمض الأمينى سيرين الموجودة بالمكان النشط لإنزيم الأسيتيل كولين إستريز (E-OH). وهنا يتم تكوين معقدات وسطية غير ثابتة قبل أن تنطلق المجاميع التاركة (ZH أو XOH) وهى غير موضحة هنا. وفى تلك الحالة، فإن إزالة الفسفرة أو إزالة الجزء الكرباماتى من الإنزيم المثبط يعتبران من الخطوات المحددة لتكوين الإنزيم الحر (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

وفى حالة العديد من المبيدات الحشرية التابعة لإسترات الفوسفور العضوى، فإنها تسبب تثبيطاً غير عكسياً للإنزيم ومن ثم تحدث استطالة وامتداد لعلامات وأعراض التسمم بشكل يظل ثابتاً مما يتطلب معه العلاج الطبى بشكل مكثف، بما فى ذلك المعاملة بمركبات كيميائية ترياقية متخصصة تكون لها القدرة فى المساعدة على إعادة النشاط للإنزيم (انظر علاج التسمم فيما بعد بهذا الفصل). وبدون التدخل الطبى، فإن التسمم سيظل ثابتاً وموجوداً حتى يتم تخليق كمية جديدة وكافية من إنزيم الأسيتيل كولين إستريز والتى تستغرق من ٢٠ إلى ٣٠ يوماً. من جهة أخرى، فإنه طبقاً لطبيعة المجموعات الاستبدالية على المواقع (X)، (Y)، (Z)، فإن ذلك يتحدد معه حدوث دور بالغ الأهمية فى درجة التخصص للإنزيم وذلك من حيث درجة تماسك الارتباط بالموقع النشط ومن ثم معدل انحلال الإنزيم المفسفر لإنتاج الإنزيم الحر. وحديثاً، فقد دخل المجال إسترات فوسفورية عضوية مثل مركبات (أسيفات، تيميفوس، دايكلورفوس، ترايكلورفون) والتى تعتبر مثبطات أقل تماسكاً لإنزيم الأسيتيل كولين إستريز بالنسيج العصبى، ومن ثم، فإن الإنزيم المفسفر يكون

أكثر استعداداً للتحلل التلقائى.

وعلى العكس من ذلك، فإن إسترات حمض الكرباميك التى تلتصق بالجانب الفعال من إنزيم الأسيتيل كولين إستريز، فإنها تخضع لعملية التحلل المائى على مرحلتين: الأولى، وتشمل إزالة المجموعة الاستبدالية (X) (التى تكون عبارة عن مجموعة أريل أو ألكيل) مع تكوين إنزيم مكربل (Carbamylated Enzyme). أما المرحلة الثانية، فهى عبارة عن إزالة جزء الكرباميت من الإنزيم المثبط مع إعادة الإنزيم مرة أخرى حر ونشط (شكل ٣-١٤). لذلك، فإن إسترات حمض الكرباميك عبارة عن مادة تفاعل ضعيفة للإنزيمات من نوعية الكولين إستريز.

وعندما يتم عرض المفهوم العام عن طبيعة التفاعل بين إسترات الفوسفور العضوى والكرباميك مع إنزيم الكولين إستريز بطريقة أخرى (جدول ٣-٨)، فمن الممكن أن يُشاهد الاختلاف الوحيد المميز بين نوعى المبيدات الحشرية المضادة للكولين إستريز وذلك من خلال عمليات إزالة الفسفرة أو إزالة الجزء الكرباماتى. فيلاحظ البطء الشديد فى معدل إزالة الفسفرة ولذلك، فإن الإنزيم فى حالة معاملته بإسترات الفوسفور العضوى يُعتبر مثبطاً بشكل غير عكسى.

أما فى حالة الكرباميت، فإن إزالة الجزء الكرباماتى من الإنزيم تكون سريعة بدرجة كافية بالشكل الذى يمكن اعتباره أن إسترات الكرباميت عبارة عن مثبطات عكسية (Reversible Inhibitors). ولذلك، فإن المعدلات الثابتة والمتباينة فيما بين مادة التفاعل الطبيعية (الأسيتيل كولين) والمركبات الفوسفورية العضوية وإسترات الكرباميت موضحة فى الجدول (٣-٨).

جدول (٣-٨): حركيات التحلل المائى للإستر.

الإسترات	تكوين المعقد $(K_A = K_{-1}/K_{+1})$	دخول الأسيل (K_2)	إزالة الأسيل (K_3)
	$EH + AB \rightleftharpoons EHAB \longrightarrow BH + EA \longrightarrow EH + AOH$		
مواد التفاعل	قليل	شديدة السرعة	شديدة السرعة
إسترات الفوسفور العضوى	قليل	متوسطة السرعة	بطىء أو شديد البطء
إسترات الكرباميت	قليل	بطىء	بطىء

مأخوذ عن (Eobichon, 1979).

من جهة أخرى، فإن إسترات الفوسفور العضوى مثل الفوسفات، الفوسفونات والفوسفورو أميدات والتى تتبعهم المواد التى يتم استخدامها فى الحروب مثل السارين والسومان والتابون ومركبات أخرى مثل (DFP)، الميبافوكس والليبتوفوس، فقد لوحظ أن لهم المقدرة على أن يرتبطوا بشكل متماسك بالجانب النشط من إنزيم الأسيتيل كولين إستريز وكذلك بإنزيم (NTE) وذلك لإنتاج إنزيم مثبط بصورة غير عكسية من خلال ميكانيكية عُرفت باسم التثبيط المُعَمِّر (Aging). وعلى أية حال، فإن عملية التثبيط المُعَمِّر وجد أنها تعتمد على كل من حجم وكذلك وضع مجموعة الألكيل الاستبدالية والتى لوحظ أن فاعلية وكفاءة الإستر تزداد طبقاً للترتيب التالى: داى إيثيل، داى بروبيل وداى بيوتيل لهذه المركبات كما هو الحال فى مركبات (DFP) والميبافوكس (Aldrige and Johnsn, 1971).

كذلك، فإن عملية التثبيط المعمر قد تم قبولها كأساس علمى لتفسير سبب عملية إزالة الألكلة للمرحلة الوسطية التى تتكون فيها الإنزيمات المفسفرة بمجاميع ثنائية الألكيل وذلك بإحدى الميكانيكيتين كما هو موضح فى الشكل (٣-١٥). فى الميكانيكية الأولى، فإنها تشمل التحلل المائى للرابطة (P-O) والذى يتبعها هجوم نيوكليوفيلى على ذرة الفوسفور. أما الميكانيكية الثانية، فتشمل التحلل المائى للرابطة (O-C) لواسطة تحفيز حامضى مما ينتج عنه تكوين أيون الكربونيوم كمجموعة تاركة (O'Brien, 1960; Eto, 1974; Johnson, 1982).

أيضاً، فإن عملية التثبيط المعمر قد تم التصديق عليها من حيث إنها تعمل على إعطاء شحنة زائدة للبروتين مما يتسبب عنها حدوث بعض التشويش على الجانب النشط مما يترتب عليه منع إزالة الفسفرة. وعلى الرغم من طبيعة ذلك التفاعل بشكل متكامل لم يمكن إثباتها مع إنزيم الإسيتيل كولين إستريز أو إنزيم (NTE) إلا أن هناك دلائل تشير إلى وجودها مع مشابهات مركب (TOTP) وألفا-كيموتربسين والذى تكون معه أشكال ثابتة من الإنزيم المُعَمِّر (Toia and Casida, 1979).

Base
Nucleophilic Attack
1: $S-O-P(=O)(OR)-Y \rightarrow -S-O-P(=O)(OR)-Y$ (H^+) $\rightarrow -S-O-P(=O)(O^-)-Y$
2: $S-O-P(=O)(OR)-Y \rightarrow -S-O-P(=O)(OR)-Y$ (H^+) $\rightarrow -S-O-P(=O)(=O)-Y + R-OH$
$-S-O-P(=O)(R)-Y \rightarrow -S-O-P(=O)(R)-O^- + Y$

شكل (٣-١٥): رسم تخطيطى يوضح الميكانيكيتين اللتان من خلالها تحدث عملية التثبيط المُعَمِّر التى يمكن حدوثها لإنزيم الأسيتيل كولين إستريز الذى يمكن تثبيطه بإستر الفوسفور العضوى (انظر الشرح التفصيلى فى النص) (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

وكما هو معروض فى الشكل (٣-١٦)، فإن كلاً من التفاعلات تعتمد على استخدام مجموعة الأميدازول الموجودة بجوار الحمض الأمينى هستيدين. فقد لوحظ فى أحد التفاعلات أن المجموعة الاستبدالية المحتوية على الهيدروكسيل تنطلق وفى نفس الوقت يتم

تثبيت للإنزيم المفسفر بذرة الهيدروجين الموجودة بمجموعة الأميدازول. أما فى التفاعل الآخر، فإن المجموعة الاستبدالية التاركة، تصبح ملاصقة للأميدازول، مما ينتج عنه إنزيم مفسفر محتوى على الشق الهيدروكسيلى المرتبط بالكربون والنيتروجين. وقد اقترح العالم (Johnson, 1982) أنه فى حالة إنزيم (NTE) قد تحـدث ظاهرة التثبيـط المعمر بسـرعة من خلال تغير الرابطة (P – O – C) إلى (P – R) وذلك كما هو الحال فى الفوسفات والفوسفونات، بينما إذا كانت الروابط (P – R) إلى (P - C) كما هو الحال فى الفوسفينات، فلا يمكن لظاهرة التثبيط المُعَمِّر أن تحدث.

2.

1.

شكل (٣-١٦): تفاعلات الفسفرة والتثبيط المُعَمِّر واللكلة التى تُحدثها إسترات الفوسفور العضوى مع مركب ألفا-كيموتربسين لإنتاج شكلين ثابتين من الإنزيم المعمر، كل منهما يعتمد على استخدام مجموعة الأميدازول الخاصة بالحمض الأمينى هستيدين المجاور بالقرب من المركز النشط للإنزيم [نقلاً عن (Toia and Casida, 1979)].

التحول الحيوى والتوزيع والتخزين

Biotransformation, Distribution and Storage

إن كلاً من نوعى المبيدات الحشرية سواءً التابعة لإسترات الفوسفور العضوى أو

إسترات الكرباميت، لوحظ أنهما يخضعان وبشدة لعمليات التحولات الحيوية الموجودة بجميع أشكال الحياة. فقد وجد أن كلاً من مسلك ومعدل الأيض لهما أنه من النوع التخصص النوعى بل ويعتمد على المجموعة الكيميائية الاستبدالية الموجودة بالتركيب الأساسى لهذه الإسترات والتى سبق توضيحها. من جهة أخرى، فإن الأنسجة الحية وما تشمله من إنزيمات بنوعيها سواءً كانت الخاصة بتفاعلات المرحلة الأولى من الأيض والتى تشمل (التأكسد والاختزال والتحلل المائى) وكذلك الإنزيمات الخاصة بالمرحلة الثانية من الأيض والتى تشمل (تفاعلات النقل والاقتران بالجلوتاثيون وحمض الجلوكورونيك والجليسين وغيره) لوحظ أنهما يتواجدان بانتشار فى مدى واسع من أنواع الكائنات الحية سواءً كانت نباتية، لافقارية أو فقارية، الأمر الذى بناءً عليه تكون تلك الأنظمة الحيوية من الإنزيمات يكون راجع إليها مسئولية حساسية النوع أو مقاومته سواءً كانت طبيعية أو مكتسبة تجاه العديد من هذه المبيدات الحشرية.

وبصورة عامة، فإن المرحلة الأوليمن تفاعلات إزالة السمية عادة ما تحدث من خلال تكوين نواتج أيضية وسطية نشطة بينما فى المرحلة الثانية يحدث اقتران للنواتج الأيضية القطبية الناتجة عن المرحلة الأولى مع بعض المكونات الطبيعية بجسم الكائن الحى ليتكون منتج نهائى يتميز بزيادة ذوبانيته فى الماء ومن ثم تزداد معدلات إخراجه. وعلى أية حال، فإن عمليات التحولات الحيوية للمبيدات الحشرية المضادة لإنزيم الكولين إستريز قد تم مراجعتها بشكل مفصل ومكثف وعلى القارئ الرجوع إلى أحد المصادر المرجعية المتخصصة فى تلك الجزئية مثل (O'Brien, 1967; Menzie, 1969; Eto, 1974; Kulkarni and Hodgson, 1984; Matsumura, 1985) وذلك للاطلاع على المزيد من التفاصيل حول الميكانيكيات المختلفة التى تشملها عمليات التحولات الحيوية.

فعلى سبيل المثال، بالنسبة لإسترات الفوسفور العضوى، فإن تلك المركبات قد تخضع لهجوم إنزيمى على العديد من الأماكن المختلفة بالجزىء وذلك كما يوضحه الشكل (٣ ـ ١٧).

شكل (٣-١٧): رسم تخطيطى يوضح المسالك المختلفة للتحولات الحيوية من المرحلتين الأولى والثانية لأحد إسترات الفوسفور العضوى وكذلك طبيعة النواتج المتكونة نتيجة العمليات التأكسدية والتحللية ونقل واقتران النواتج الأيضية الوسطية بالجلوتاثيون فى الثدييات (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

ومن عمليات التحولات الحيوية، فإنه يوجد فقط تفاعل واحد وهو تفاعل تأكسدى لإزالة الفوسفور من إسترات الفوسفوروثايوات (الميكانيكية الأولى) ينتج عنه زيادة السمية للناتج من هذا التحول الحيوى والذى يحتوى على النظير المحتوى على الأكسجين، بمعنى تحول (P = S) إلى (P = O). وعموماً، فإنه فى مجموعة إسترات الفوسفوروثايوات والتى تضم مركبات مثل الباراثيون،الميثيل باراثيون، الفينيتروثيون وغيرها أو مجموعة الفوسفورودايثايوات والتى تشمل مركبات مثل أزينوفوس ميثيل والمالاثيون، فإن وجود

مجموعة الثايونو بهذه المجموعات يعمل على تقليل درجة تثبيط الإستر لإنزيم الأسيتيل كولين إستريز، مما يمنح درجة ثبات كيميائى للجزىء كما يمنحه درجة كبيرة من الاختيارية للنوع.

وعلى الرغم من أن عملية إزالة الفوسفور التأكسدية بالحشرات والثدييات ينتج عنها تكوين نظائر مؤكسدة تكون أكثر سمية، فإن تلك النظائر الوسطية لوحظ أنها تكون قابلة للتحلل المائى بواسطة إنزيمات التحلل المائى التى تعمل على تحلل المركبات الأليفاتية والأريلية بأنسجة الثدييات، بينما أنواع الحشرات عادة ما تفتقد لهذه الإنزيمات وهذا مما يجعل الحشرات أكثر حساسية لمثل هذه المواد (ميكانيكية ٨).

أما فيما يتعلق بالتفاعلات التأكسدية الخاصة بإزالة الألكيل وإزالة الأريل (ميكانيكيات ٢ و ٣)، فإنها تشمل إنزيمات تعتمد فى نشاطها وعملها على استخدام المرافق الإنزيمى المختزل [نيكوتين أميد أدينين داينيوكليوتيد فوسفات (NADPH)] كأحد مكونات نظام السيتوكروم ب ٤٥٠ الموجود بكل الكائنات، ومن ثم، فإن المرافق الإنزيمى (NADPH) عبارة عن نظام متجدد يقوم بإمداد الأكسجين اللازم وكذلك الإلكترونات اللازمة لإنتاج نواتج أيضية قطبية. أما عملية إزالة مجموعة الميثيل (Demethylation) والتى يتبعها تكوين مركب ألدهيدى، فإنها تحدث بشكل تلقائى إلا أن ذلك المسلك من التفاعلات لم يكن له دور فعال إذا كانت مجموعة الألكيل طويلة (بمعنى أيثيل أو بروبيل) (ميكانيكية ٢).

بطريقة مشابهة، فإن إزالة الأريل تحدث مع تكوين أحد المركبات الفينولية وحمض فوسفوريك أو فوسفوروثيويك ثنائى الألكيل (ميكانيكية ٣). أيضاً، فإن إنزيم المونوأوكسيجينيز يستطيع أن يُحفز العديد من التفاعلات التى تشمل استبدالات على المجموعة الجانبية مما ينتج عنه [١] إدخال مجموعة هيدروكسيل على حلقة عطرية (ميكانيكية ٤)، [٢] أكسدة لمجموعة ثيوإيثر (ميكانيكية ٥)، [٣] إزالة مجموعة أمين، [٤] إدخال مجموعة هيدروكسيل على مجموعة ألكيل أو على ذرة نيتروجين، [٥] إدخال ذرة أكسجين على ذرة النيتروجين و [٦] إزالة مجموعة ألكيل من على ذرة النيتروجين. إضافة إلى ذلك،

فهناك العديد من الإنزيمات الناقلة (Transferases) تقوم باستخدام الجزىء الحيوى المعروف بإسم الجلوتاثيون [γ-glutamyl-L-cysteinyl glycine, (GSH)] كعامل مساعد وكمستقبل لمجموعة الألكيل المرتبطة بالأكسجين وكذلك لمجموعة الأريل-أكسجين (ميكانيكية ٦ و ٧) لإنتاج نواتج من المونوديسميثيل علاوة على كب-ميثيل جلوتاثيون أو حامض فوسفوريك أو فوسفوروثيويك ثنائية الألكيل بالإضافة إلى مشتقات من الجلوتاثيون المرتبط بالأريل على التوالى.

أما فيما يختص بتفاعلات التحلل المائى لإسترات حمض الفوسفوريك والفوسفوروثيويك، فإنها تحدث بواسطة إنزيمات التحلل المائى غير المتخصصة والموجودة بالأنسجة المختلفة بالكائنات الحية المندرجة تحت المملكة النباتية والحيوانية. ومن أمثلة تلك الإنزيمات (الكربوكسيل إستريز، أريل إستريز، فوسفوريل فوسفاتيز، فوسفوتراى إستريز، كربوكسى أميديز) وعموماً فهى إنزيمات يعتمد نشاطها إلى حد كبير على طبيعة المجاميع الاستبدالية الموجودة بالجزىء الذى ستحلله (Ecobichon, 1979). والدليل على ذلك، أنه قد لوحظ أن أى تغيرات طفيفة فى طبيعة الاستبدالات على جزىء المبيد الحشرى، فإن ذلك يؤثر بشدة على درجة التخصص لهذه الإنزيمات تجاه ما ستحلله مائياً، كما سيؤثر ذلك على النوعية الاختيارية لها. فعلى سبيل المثال، فإن إنزيمات الأريل إستريز [أروماتيك أو أ-إستريز (ArE) (EC3.1.1.2)] يفضل أن يحلل مجموعة إسترات الأريل (فينول، نفثول، إندول) الموجودة بالسلسلة الأليفاتية القصيرة أو بالأحماض الفوسفورية، خاصة إذا كانت تتواجد رابطة زوجية بالشق الكحولى بالوضع ألفا بالنسبة لرابطة الإستر (ميكانيكية ٨).

أما بالنسبة لإنزيمات الكربوكسيل إستريز [إنزيمات التحلل المائى لإستر حامض الكربوكسيليك (CE) (EC 3.1.1.1)]، فقد وجد أن لها القدرة على إجراء التحلل المائى لمجموعة مختلفة من الإسترات الأليفاتية والأريلية الموجودة بالأحماض الدهنية قصيرة السلسلة. ومن أهم الأمثلة لهذا التفاعل، ذلك الذى يحدث مع المبيد الحشرى التابع لإسترات الفوسفور العضوى ، المالاثيون [*O,O*-dimethyl-*S*-(1,2-dicarboxyethyl phosphorodithioate)] والذى فيه إحدى مجاميع إسترات حمض الكربوكسيليك المرتبطة

بالإيثيل، تكون عرضة للتحلل المائى ليكون الناتج عبارة عن مالاثيون أو مالاأوكسون أحادى الحامضية عند الوضع ألفا وهو غير فعال من الناحية البيولوجية (Dauterman and Main, 1966). كذلك، فإن إنزيم الكربوكسيل إستريز (CE)، وجد أنه يقوم بتحفيز تفاعل فى غـاية الأهمية من حيث ظـاهرة مقـاومة الحشـرات وتحمل الثدييات لهذا المبيد الحشـرى. بناءً على تلك التفاعلات، فإنه يمكن زيادة التأثيرات المضادة للمستقبلات الكولينرجية وذلك من خلال خلط بعض المبيدات الحشرية التابعة لإسترات الفوسفات العضـوية مثل (EPN) [*O*-ethyl-*O*-*P*-nitrophenylbenzenethiophosphonate] مع المالاثيون (Frawley *et al.*, 1957).

وفى الحقيقة، فإن ميكانيكية ذلك التأثير ترجع إلى الفعل التثبيطى الذى يقوم به مركب (EPN) على إنزيمات الكربوكسيل إستريز (Murphy, 1969, 1973, 1980). أما بالنسبة لإنزيمات الكربوكسيأميديز [أسيل أميدوهيدروليز (EC 3.5.1.4)]، فقد وجد بغزارة فى الأنسجة النباتية والحشرية والفقارية، إلا أن أهميته محدودة فيما يتعلق بانهيار وتدهور المبيدات الحشرية وذلك باستثناء مبيد واحد فقط وهو الدايمثويت [*O,O*-dimethyl-*S*-(*N*-methyl carbomyl methyl) phosphorodithioate] والذى يخضع للتحلل المائى بواسطة إنزيمات الأميديز بأنسجة الثدييات (ميكانيكية ٩). أما فيما يتعلق بإنزيمات الفوسفوريل فوسفاتيز والفوسفوتراى إستريز، فإن دورهم محدود فيما يتعلق بتفاعلات التحولات الحيوية للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية، إلا أنها تلعب دوراً فى إزالة السمية الناتجة من بعض المواد الكيميائية المستخدمة فى الحروب.

وفيما يتعلق بتفاعلات الاقتران الخاصة بالمرحلة الثانية من التفاعلات الحيوية، فهى محدودة الاستخدام فى التحولات الحيوية للمبيدات الحشرية التابعة لإسترات الفوسفور العضوى وعدة ما تكون مقتصرة على عمليات تكوين الجلوكورونيدات أو إدخال الفوسفور على حلقات الفينول الأروماتية والكريزولات والمواد الأخرى المتحللة من الإستر (Yang, 1976). وعلى أية حال، فإنه يجب الحذر مع هذه النظم الإنزيمية وذلك بسبب أن دراسات أيض مركب كلورفينفوس [2-chloro-1-(2',4'-dichlorophenyl)-vinyldiethyl

[phosphate قد أظهرت وجود نواتج اقتران للمركب مع الجلوكورونيد والجليسين، بينما الدراسات مع مركب الترايكلورفون [O,O-dimethyl-1-hydrxy-2,2,2-trichloroethyl phosphonate] قد أظهرت حدوث عمليات إدخال الجلوكورونيدات على المبيد الحشرى بدون أى تفاعلات حيوية مسبقة (Huston *et al.*, 1967; Bull, 1972).

وبطريقة مشابهة، فإن المبيدات الحشرية التابعة لإسترات الكرباميت تخضع لهجوم وإحداث العديد من التفاعلات عند عدة نقاط ومراكز بالجزىء وذلك اعتماداً على طبيعة الاستبدالات الموجودة بالتركيب الأساسى وذلك كما يوضحه الشكل (٣-١٨). فإنه بالإضافة إلى التحلل المائى لمجموعة إستر الكرباميت بواسطة إنزيم الكربوكسيل إستريز بالأنسجة وانطلاق الفينول الاستبدالى وثانى أكسيد الكربون والميثيل أمين (ميكانيكية ١)، فإنه تحدث عدة تفاعلات أكسدة واختزال التى يتدخل فيها إنزيم المونوأوكسيجينيز الخاص بنظام السيتوكروم ب-٤٥٠، مما يتكون من خلاله نواتج أكثر قطبية من المبيد الحشرى الأصلى. وعن مدى شدة التحلل المائى للمبيدات الحشرية الكرباماتية، فإن ذلك يتفاوت بشدة فيما بين ٣٠ إلى ٩٠ ٪ من عمليات التحلل. وبالنسبة لنوع تفاعلات الأكسدة التى تحدث لإسترات الكرباميت، فقد أمكن تبسيطها إلى مجموعتين رئيسيتين، المجموعة الأولى وتشمل دخول مباشر لمجموعة الهيدروكسيل (ميكانيكية ٢) والثانية تشمل حدوث أكسدة للسلسلة الجانبية كما هو مبين للميثيل كرباميت، مما ينتج عنه دخول مجموعة هيدروكسيل على مجموعة الميثيل المتصلة بالنيتروجين أوعلى مجاميع الميثيل ليتكون من ذلك مجاميع من الهيدروكسيميثيل (ميكانيكية ٣). كذلك، قد تحدث إزالة لمجموعة الميثيل من على ذرة النيتروجين لمجاميع الأمين الثانية أو الثالثة (ميكانيكية ٤) وأيضاً قد تحدث إزالة لمجموعة الألكيل من على ذرة الأكسجين لسلسلة الألكوكسى الجانبية (ميكانيكية ٥)، أو قد تحدث أكسدة لمجموعة الثيوإيثر (ميكانيكية ٦) وهكذا.

وفيما يتعلق بتفاعلات الاقتران الخاصة بالمرحلة الثانية، فإنها قد تحدث عند أى مجموعة حرة وفعالة وذلك مع مشتقات الجلوكورونيد والكبريتات (ميكانيكية ٧)، كما قد تتكون مركبات اقترانية مع الجلوتاثيون (ميركابتيورات) (ميكانيكية ٨). وللحصول على درجة من

الفهم الكامل للميكانيكيات المختلفة المتعلقة بتلك الجزئية، فعلى القارئ الرجوع إلى المراجع سالفة الذكر بالإضافة إلى المقالات التالية والتى لها صلة وثيقة بالموضوع والتى تم نشرها بواسطة العلماء (Ryan, 1971; Fukuto, 1972; Kuhr and Dorough, 1976).

شكل (٣-١٨): رسم تخطيطى يوضح المرحلة الأولى والثانية من المسالك المختلفة للتحولات الحيوية لإستر الكرباميت وطبيعة النواتج المتكونة والتى يتم إخراجها من الثدييات (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

علاج التسمم Treatment of Poisoning

على الرغم من الاختلافات الوصفية والكمية فيما بين حالات التسمم بالمبيدات

الحشرية الفوسفورية العضوية والكرباماتية، إلا أن جميع حالات التسمم بالمركبات المضادة للكولين إستريز يجب أن يتم علاجها بصورة طبية جادة وطارئة بالشكل الذى ينبغى معه إحالة المريض إلى المستشفى بأسرع ما يمكن. وبالنسبة لحالة المريض، فإنه يجب متابعتها بصورة مستمرة من خلال الكشف المستمر على مستوى نشاط إنزيم الكولين إستريز فى كل من البلازما (السيرم) وكذلك بكرات الدم الحمراء. والسبب فى ذلك، يرجع إلى أنه تبعاً لدرجة التثبيط لأنشطة كل من الإنزيمين، فإن ذلك فى حد ذاته يعتبر دليلاً جيداً على حالة التسمم بإسترات الفوسفور العضوى وذلك لأن إنزيم الكولين إستريز الخاص بكرات الدم الحمراء لا يتم تثبيطه إلا بإسترات الكرباميت فقط.

بناءً على ذلك التثبيط وحدته، فإن الأعراض المتتابعة ستكون على هيئة أعراض تسمم متعلقة بالجهاز العصبى بأكمله والتى تتمثل فى (هبوط معدلات التنفس، تقلصات بالشعب الهوائية وزيادة إفرازاتها، استسقاء بالرئة وضعف عضلى) مما ينتج عنه نقص فى معدل توصيل الأكسجين للأنسجة، مما يتبعه إجراء تنفس صناعى بصورة فورية وسحب الإفرازات الزائدة بواسطة إدخال أنبوبة إلى القصبات الهوائية لتوفير مجرى هوائى للمريض مع الأخذ فى الاعتبار مراقبة مستوى الغازات المختلفة بالدم الشريانى وكذلك وظيفة القلب.

أما عن النظام العلاجى المتبع فى حالات التسمم بمبيد حشرى فوسفورى عضوى، فإن ذلك يعتمد على نتيجة تحليل مستوى نشاط إنزيم الكولين إستريز الكاذب (Pseudocholinesterase) كما هو موضح فى الجدول (٣-٩) (Namba *et al.*, 1971; Ecobichon *et al.*, 1977; Marrs, 1993). وعلى أية حال، فإنه عادة ما يتم استخدام الأتروبين بهدف معادلة أو تضاد التأثيرات الماسكارينيك (Muscarinic) الناتجة عن تراكم المواد الناقلة للسيالات العصبية. إضافة إلى ذلك، فإن الأتروبين فى حد ذاته عبارة عن مادة ترياقية (مضادة للتسمم) ولكنها شديدة السمية ولذلك يجب تناولها بمنتهى الحذر. فيجب أن يتم إعطاء جرعات قليلة من الأتروبين ولكن بصفة متكررة وذلك من خلال الحقن الوريدى أو تحت الجلد من أجل علاج علامات وأعراض التسمم من الدرجة المتوسطة التى

تحدث بعد التعرض البسيط أو المكثف. وبالنسبة لجرعة الأتروبين، فقد تكون كبيرة نسبياً وقد تتراكم هذه الجرعات لتصل إلى ٥٠ مليجرام يومياً من أجل علاج حالات الماسكارينيك الشديدة. وأثناء ذلك وبعده، فإنه يجب متابعة حالة المريض بصفة مستمرة من خلال فحصه والتأكد من اختفاء وزوال الإفرازات التى يفرزها وهذا يتم التأكد منه من خلال (جفاف الفم والأنف) ومستوى العرق وتورد الوجه وتمدد حدقة العين (mydriasis).

إضافة إلى ما سبق، فهناك علاج تكميلى، يتم إجراؤه لمعادلة أو موازنة علامات وأعراض التسمم المتوسطة والشديدة وذلك على مستوى الجهاز العصبى المركزى وما يتعلق به من تأثيرات نيكوتينية (Nicotinic) وفيها عادة ما يتم العلاج من خلال إعطاء أحد المركبات الكيميائية الترياقية (المضادة للتسمم) المتخصصة مثل الأوكسيمات [براليدوكسيم أو (2-PAM) أو براليدوكسيم ميثان سلفونات أو (P25)] وذلك من خلال الحقن الوريدى بهدف تنشيط إنزيم الأسيتيل كولين إستريز المثبط بالأنسجة العصبية. وفى الحقيقة، فإن استخدام البراليدوكسيم قد لا يكون ضرورياً فى حالات التسمم الخفيف بل يجب الاحتفاظ به لاستخدامه فى حالات التسمم المتوسط أو الشديد. وفى تلك الحالة، فإن العلاج يكون من خلال الحقن البطىء لجرعات تبدأ فى الحال من ١ جرام وذلك، لأنه بطول الفترة الزمنية فيما بين التعرض والعلاج، فإن الأوكسيم سيصبح أقل تأثيراً.

وفى العديد من حالات التسمم، فإن العلاج لمرة واحدة باستخدام البراليدوكسيم سيكون كافياً لإبطال وإزالة علامات وأعراض التسمم ولتقليل الكمية اللازمة من الأتروبين. أما فى حالات التسمم الشديدة، فقد يكون هناك احتياج لكميات ضخمة واستثنائية من البراليدوكسيم. وفى تلك الحالة، فإنه إذا ما تأخر حدوث عمليات الامتصاص والتوزيع وأيض للإستر الفوسفورى العضوى بالجسم، فإنه يُعاد إعطاء البراليدوكسيم لعدة أيام بعد المعاملة الأولى. وهنا تجب العناية عند إعادة إعطاء الجرعات من البراليدوكسيم لأن ذلك العقار يعمل بكفاءة على ربط أيونات الكالسيوم ببعضها مما قد ينتج عن ذلك حدوث تقلصات عضلية غير مشابهة لتلك التى تحدث بواسطة إسترات الفوسفور العضوى.

وعموماً، فإن حالات التشنج العضلى الشديد، خاصة فى الأطراف قد يتم تخفيفها من خلال إعطاء محاليل كالسيوم بالحقن الوريدى أو من خلال الفم (Ecobichon *et al.*, 1977).

وفى حقيقة الأمر، فإن الفعل العلاجى الذى تُحدثه مركبات الأوكسيم تكمن فى قدرتها على إعادة النشاط لإنزيم الكولين إستريز بدون إحداث أى فعل سام نتيجة تأثيرها. وفيما يتعلق بإسترات الفوسفور العضوى التى تنساب منها المجاميع التاركة (بمعنى الشق X)، فإنها تعمل على فسفرة إنزيم الكولين إستريز بالنسيج العصبى بميكانيكية مشابهة لعملية الأستلة (إدخال مجموعة أسيتيل) بواسطة مادة التفاعل (الأسيتيل كولين). تلك الإسترات عادة ما يُطلق عليها اسم المثبطات غير العكسية لأن عملية التحلل المائى للإنزيم المفسفر تكون شديدة البطء (جدول ٣-٨). وعلى أية حال، فهناك العديد من المواد النيوكليوفيلية التيتحتوى على مجموعة أمونيوم استبدالية يمكنها أن تعمل على إزالة الفسفرة من الإنزيم المفسفر بمعدل أسرع بكثير عن ما يحدثه الماء من تحلل مائى للإنزيم المفسفر.

وعن الاحتياجات الأساسية المطلوبة لإعادة النشاط تتكون من تركيب صلب يحتوى على مجموعة أمونيوم رباعية ومجموعة نيوكـليوفيلية حمضية والتى يمكن أن تكون متداخلة مع الإنـزيم المفسـفر، وبهذا الشـكل، فإن الأكسـجين سيكـون موقعـه قد توجه بالقـرب من ذرة الفوسـفور الإليكتروفيلية. تـلك الشـروط التى تربط بين التركيب والفاعلية قد أدت إلى ظـهور مركبات البراليدوكسيم ومشابهاتها المخلـقة مثل [(2-PAM)-2-formyl-N methylpyridinium chloride oxime] والتى قد أثبتت نشاطها (Childs *et al.*, 1955; Askew, 1956; Hewitz and Wilson, 1956; Namba and Hiraki, 1958). وعمـوماً، فإن عملية بدء التفاعل بين مركب (2-PAM) والإنزيم المفسـفر قد أمكن عرضها كما هو موضح فى الشكل (٣-١٩).

جدول (٣-٩): تقسيم حالات التسمم بالمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية وعلاجها على أساس قياسات نشاط إنزيم الأسيتيل كولين إستريز الكاذب بالبلازما.

تقسيم حالات التسمم	نشاط الإنزيم (٪ للطبيعي)	العلاج	
		أتروبين	براليدوكسيم
خفيفة	٢٠-٥٠	١ ملجم تحت الجلد	١ جم بالوريد في خلال ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة
متوسطة	١٠-٢٠	١ ملجم بالوريد كل ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة حتى اختفاء إفراز العرق واللعاب وملاحظة تورد الوجه واتساع حدقة العين.	
شديدة	١٠	٥ ملجم بالوريد كل ٢٠ إلى ٣٠ دقيقة حتى اختفاء إفراز العرق واللعاب وملاحظة تورد الوجه واتساع حدقة العين	١ جم بالوريد كما سبق. إذا لم يلاحظ تحسن يتم إعطاء ١ جم مرة أخرى بالوريد. إذا لم يلاحظ تحسن، يتم البدء في تشريب (infusion) الوريد بمعدل ٠,٥ جم/ ساعة.

مأخوذ عن (Ecobichon *et al.*, 1977).

$$E\text{-}O\text{-}P(=O)(OR')(OR) + \text{2-PAM} \underset{}{\overset{K_R}{\rightleftharpoons}} \text{2 PAM} \cdot EO\text{-}P(=O)(OR')(OR) \xrightarrow{K_2} E + \text{PAM-}N\text{-}O\text{-}P(=O)(OR')(OR)$$

شكل (٣-١٩): يبين عقار البراليدوكسيم وتحفيزه لإعادة النشاط لجزيء من إنزيم الأسيتيل كولين إستريز قد تم تثبيطه بالفوسفات العضوي، وفيه يتضح انطلاق الإنزيم النشط وتكوين معقد أوكسيم-فوسفات.

وبالنسبة لعملية إعادة النشاط فى حد ذاتها، فهى عبارة عن تفاعل متوازن، بمعنى أن الأوكسيم يتفاعل سواءً مع الإنزيم المفسفر أو مع الإستر الفوسفورى الحر غير المرتبط، وبالتالى، فإن ناتج هذا التفاعل سيكون عبارة عن أوكسيم مفسفر والذى قد يكون فى حد ذاته مثبط فعال للكولين إستريز إذا ما كان ثابتاً فى البيئة المائية (Schoeme, 1972). وعموماً، فإن الأوكسيم المفسفر سريعاً ما ينحل فى الماء.

ومن الناحية التطبيقية، فقد لوحظ أن هناك بعض القيود على استخدام مركبات الأوكسيم فى العلاج وبالتالى تصبح غير ذات فائدة كعقاقير لإعادة التنشيط للكولين إستريز وذلك حيث اتضح أن تلك المركبات ليس لها القدرة على إعادة النشاط لإنزيمات الكولين إستريز التى حدث لها تثبيطاً مُعَمِّراً والتى وصفت بأنها علاوة على ما حدث لها من فسفرة، فإنها قد تم إزالة مجموعة الألكيل منها ومن ثم أصبحت مجموعة الفوسفوريل مرتبطة بشدة بالجانب النشط. وعموماً، فإن النجاح الذى أثبته نظير البايريدينيوم (pyridinium) قد أدى إلى إجراء المزيد من البحث المكثف لإيجاد مركبات أوكسيم أكثر فاعلية ومن ثم تم اكتشاف مركبات بيس بايريدينيوم (bispyridinium) مثل مادة توكسوجونين (Toxogonin) أو مادة أوبيدوكسيم (Obidoxime) ومركب (TMB-4) وحديثاً مركبات مجموعة H (H series compunds). وعلى أية حال، فإن هذه المواد ليست من المواد عديمة السمية، إلا أن ما تم استخدامه منهم بشكل مكثف كانوا مركبين فقط وهما براليدوكسيم والتوكسوجونين كمواد ترياقية (مضادة للتسمم) (Engelhard and Erdmann, 1964; Steinberg *et al.*, 1977). أما فيما يتعلق بظهور غازات الأعصاب الفوسفورية العضوية والمعروف عن قدرتها لتكوين معقدات مسببة للتثبيط المُعَمِّر للكولين إستريز بشكل سريع، فهنا يتضح عدم الفاعلية النسبية للأتروبين والبراليدوكسيم فى تلك النوعية من حالات التسمم، لذلك، فإنه يجب الأخذ فى الاعتبار أن علاج المصابين نتيجة التعرض لهذه المواد يعتبر أحد أنواع التحدى (Koplovitz *et al.*, 1992; Webb, 1993; Clement, 1994).

وعموماً، فقد اتضح أن عقار التوكسوجونين (أوبيدوكسيم كلوريد Obidoxime chloride) يكون فعالاً فى علاج حالات التسمم بغاز التابون، بينما مجموعة مركبات H

للمركب بيس-بايريدينيوم مونوأوكسيم (H-series of bis-pyridinium monooximes) ومركب (HI-6) قد إتضح أن كلاً منهم فعال فى علاج حالات التسمم بمركب السومان أو بمركب سيكلوهكسيل ميثيل فوسفورو-فلوريدات [Cyclohexylmethyl phosphoro-fluridate, (CMPF or CF)]. وعلى أية حال، فإنه على الرغم من التأثيرات العلاجية اللافتة للنظر، إلا أن ما تم صدوره إلى الآن من عقاقير ترياقية مشكوك فى حقيقة كفاءتها من حيث قلة التنشيط الذى تحدثه بالنسبة لإنزيمات الأسيتيل كولين إستريز بكرات الدم الحمراء أو الخاص بالمخ (Kusic *et al.*, 1991; Shih, 1993).

وبالنسبة للعلاج الإكلينيكى لحالات التسمم بالمبيدات الكرباماتية، فإنه يشابه إلى حد كبير علاج التسمم بالمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية باستثناء أنه فى علاج التسمم بالمركبات الكرباماتية، فإنه لا تُستخدم الأوكسيمات كمواد ترياقية، حيث إن استخدامها يعتبر طريقة علاج خاطئة. وفى الحقيقة، فقد دلت التقارير الأولية والتى تم فيها استخدام البراليدوكسيم أو التوكسوجونين فى علاج حالات التسمم بمبيد الكارباريل، فقد اتضح أن الأوكسيم قد تسبب فى زيادة السمية التى أحدثها الكارباريل (Sterri *et al.*, 1979; Eobichon and Joy, 1994). أما مع إسترات الكرباميت الأخرى، فإن البراليدوكسيم لم يكن له أى تأثير مفيد. بمعنى أن البراليدوكسيم لا يُعتبر مادة ترياقية (مضادة للتسمم) لعلاج حالات التسمم بالكرباميت وذلك لأنه لا يتفاعل مع إنزيم الأسيتيل كولين إستريز الذى حدث له تثبيط بالكرباميت بنفس الأسلوب الذى يتبعه مع الأسيتيل كولين إستريز المفسفر.

أما فيما يتعلق بعقار الديازيبام (Diazepam) الذى يُستخدم بجرعة مقدارها ١٠ ملجم بالحقن تحت الجلد أو بالوريد، فإنه قد يدخل فى نظام العلاج لكل حالات التسمم بالمبيدات الفوسفورية العضوية أو الكرباماتية ولكن بشرط أن تكون حالات التسمم من الدرجة الخفيفة. فإنه بالإضافة إلى تخفيف وتسكين القلق العقلى المصحوب بعملية التعرض، فإن الديازيبام يعمل على تضاد بعض العلامات والظواهر المتعلقة بالجهاز العصبى المركزى وكذلك بالعضلات والأعصاب والتى لم تتأثر بالأتروبين. وبالنسبة للجرعة المناسبة، فقد

لوحظ أنها ١٠ ملجم تحقن تحت الجلد أوبالوريد وقد يتم إعادة الحقن مرة أخرى. هذا ويجب التنويه بأنه لا يُنصح باستخدام أى عقاقير لها فعل فى تخفيض معدلات التنفس فى غياب التنفس الصناعى.

من جهة أخرى، فإنه يجب التنويه إلى أن العلاج الجيد والقوى لحالات التسمم بالمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية المضادة للكولين إستريز لا يقدم حماية ضد احتمالية حدوث التسمم العصبى المتأخر التى تم مناقشتها مسبقاً. ذلك العجز أو النقص ولو أنه قد يكون عكسياً على مدار الوقت الطويل، إلا أنها إذا حدثت، فقد تكون بسبب ميكانيكيات غير معروفة إلى الآن. وعلى هذا الأساس، فهناك دلائل أشارت إلى ظهور حالات بها ضرر شديد لمناطق اتصال العضلات الهيكلية بالأعصاب وظلت مستمرة، مما أدى إلى ضعف العضلات المحيطية (Wecker *et al.*, 1978).

المبيدات الحشرية البيريثرويدية Pyrethroid Insecticides

إن أحدث قسم تتبعه المبيدات الحشرية الكيميائية المخلقة التى تعتمد فى فعلها على الجهاز العصبى، ذلك الذى يُطلق عليه اسم البيريثرويدات المخلقة (Synthetic Pyrethroids) ، وهو عبارة عن مجموعة كيميائية قد دخلت الأسواق على المستوى التجارى عام ١٩٨٠ ولكن بحلول عام ١٩٨٢ كانت تشكل نسبة ٣٠٪ من إجمالى المبيدات الحشرية المستخدمة على المستوى العالمى (Anon., 1977; Vijverberg and Vanden Bercken, 1982). وعلى أية حال، فإن تلك المجموعة الكيميائية المخلقة قد نَشَأت أساساً من أقدم أقسام المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى والمعروفة باسم البيريثرم والذى يرجع أساس تركيبه كمبيد حشرى إلى أنه عبارة عن خليط من ستة إسترات [بيريثرينات (pyrethrins) وسينيرينات (cinerins) و جازمولينات (jasmolins) وهى مستخلصة جميعاً من الأزهار المجففة لنبات البيريثرم أو الكريزانثيمم (*Chrysanthemum cinerariaefolium, C. coccineum*) (Hartley and West, 1969).

وعلى الرغم من الاعتقاد العام بأن البيريثرويدات الطبيعية قد تم اكتشافها بواسطة الصينيون فى أوائل القرن الميلادى، إلا أن أول كتابات عن هذه المواد قد وجدت بالقرن

السابع عشر وكانت أول تحضيرات تجارية تم تصنيعها قد ظهرت فى منتصف القرن الثامن عشر (Neumann and Peter, 1987). وقد شوهد فى المطبوعات على الألواح الخشبية اليابانية القديمة منذ بداية القرن الثامن عشر ما يدل على استخدامهم للمبيدات الحشرية المحضرة على هيئة لفافات مدخنة مصنوعة من مسحوق البيريثرم المضغوط بطريقة تخالف تلك التى يتم تصنيعها الآن.

وفى عام ١٩٦٥، فقد كان معدل الإنتاج العالمى للبيريثرم يقارب ٢٠٠٠٠ طن، مع أن دولة كينيا فقط كانت تنتج حوالى ١٠٠٠٠ طن (Cremlyn, 1978). ونظراً للتزايد الكبير فى طلب هذا المنتج بالقدر الذى يتجاوز معدلات الإنتاج العالمى، فقد أدى ذلك إلى تركيز اهتمام علماء الكيمياء على تخليق مشابهات ونظائر جديدة واعدة ومشجعة بما لديها من خصائص من حيث زيادة درجة الثبات فى الضوء والحرارة وأكثر اختيارية على الأنواع المستهدفة وقلة سميتها على الثدييات.

وعلى الرغم من الاستخدام المكثف فى مجال الزراعة لهذه المركبات، إلا أن البريثرويدات المخلقة أصبحت أحد مكونات المواد التى يتم رشها واستخدامها بالمنازل لمكافحة العديد من الآفات الحشرية مثل البراغيث والصراصير والذباب والباعوض والتى تتعلق بمجال الصحة العامة. هذا بالإضافة إلى رش النباتات بالمنازل والصوب الزجاجية وغيرها من التطبيقات. وللحصول على المزيد من التفاصيل عن نشوء وتطور المبيدات الحشرية التابعة لإسترات البريثرويد من حيث تركيبها الكيميائى ونشاطها البيولوجى، فإنه يجب على القارئ الرجوع إلى أحد المراجع التالية: (Elliot, 1976; Cremlyn, 1978; Casida *et al.*, 1983; Leahey, 1985; Matsumura, 1985; arahashi, 1985; Narahashi *et al.*, 1985; Joy, 1994 a).

ومن حيث الفاعلية البيولوجية للبيريثرم وما يحدثه من تأثيرات سامة، فإن من أكثر المكونات الرئيسية ذات الفاعلية بالبيريثرم هو بيريثرين I، وهو أحد إسترات حامض الكريزانثيميك (بيريثرين I، سينيرين I، جازمولين I) وكذلك البيريثرين II، كأحد إسترات حامض البيريثريك (بيريثرين II، سينيرين II، جازمولين II) وذلك كما هو موضح بالشكل (٣-٢٠).

Chrysanthemic acid

حامض الكريزانثيميك

CO_2H

CH_3O_2C

HO—R

Pyrethric acid

حامض البيريثريك

شكل (٣-٢٠): التراكيب الأساسية للمبيدات الحشرية التابعة لإسترات البيريثرويد، توضح الجزأين الحامضين المميزين لها، أحماض الكريزانثيميك والبيريثريك. وعلى أية حال، فهناك تباين فى الشقوق الكحولية (HO - R) والتى تشمل سلاسل من ألكيل-إيثر وأريل-إيثر التى يشملها التركيب المعقد لهذه المبيدات.

بالنسبة للبيريثرين I، فهو من أكثر المواد الفعالة إحداثاً للتأثير حيث إليه يرجع حدوث الموت للآفة الحشرية، بينما بيريثرين II، فهو الذى ترجع إليه خاصية إحداث الصرع (Knock down) وذلك للعديد من الآفات الحشرية المنـزلية والبيطرية وكذلك الزراعية. وفى الحقيقة، فإن البيريثرينات الطبيعية والمشتقات الأولية من حامض الكريزانثيميك التى يتم تخليقها، وجد أنهما أكثر فاعلية كسموم بالملامسة عن كونها سموم مَعِدية (عن طريق المعدة)، وعلى العكس من ذلك، فإن المواد التى يتم تخليقها حديثاً، لوحظ أنها تكون أكفأ حينما تُحدث فعلها من خلال المعدة بل وتكون أقل حساسية لتفاعلات التحولات الحيوية بالحشرات والثدييات. إضافة إلى ذلك، فإن العديد من إسترات البيريثرويد موجودة على هيئة مشابهات فراغية والتى تكون لها مستويات مختلفة من الفعالية ودرجات السمية (Casida *et al.*, 1983). لذلك، فإن هذه المركبات تتميز بأن تركيبها الجزيئى يمكنها من أن

تكون لها صفة الاختيارية تجاه أنواع حشرية معينة بل ودرجة معينة من السمية للثدييات.

علامات وأعراض التسمم Signs and Symptoms of Poisoning

بناءً على الأعراض التى تظهر على الحيوانات التى تناولت جرعات سامة بصورة حادة، فإن مبيدات البيريثرويدز يتم تقسيمها إلى نوعين من المواد الكيميائية وذلك كما هو موضح فى الجدول (٣-١٠). بالنسبة للنوع الأول من مبيدات البيريثرويدز، فهى عبارة عن تلك التى تسبب أعراض التسمم من النوع (T)، وهى التى تسببها مبيدات البيريثرويدز التى لا تحتوى على مجموعة إستبدالية من السيانيد بالوضع ألفا (α-cyano) وتلك الأعراض تتميز بعدم الشعور بالاسترخاء، عدم توافق حركى، الشعور بالإجهاد، الشلل وذلك فى الصراصير أما فى الفئران، فقد كانت هناك علامات تسمم إضافية متمثلة فى سلوك عدوانى وزيادة الاستجابة للمنبهات الحسية وارتعاشات بالجسم كله. أما النوع الثانى من الأعراض (أعراض CS)، فهى التى تُحدثها مركبات البيريثرويدز المحتوية على مجموعة استبدالية من السيانيد بالوضع ألفا والتى يحدث نتيجة وجودها بعض الأعراض على الصراصير تتمثل فى زيادة النشاط، عدم توافق حركى وتشنجات وهذا عكس ما يحدث فى الفئران والتى ظهر عليها سلوك غير طبيعى على هيئة حفر، ارتعاشات شديدة، نوبات ارتجافية، حالات من التلوى (Choreoathetosis) وتزايد غزير فى إفراز اللعاب بدون تدميع وكان هذا هو سبب إطلاق اسم أو مصطلح (CS) على تلك الأعراض (Choreoathetosis/salivation).

من جهة أخرى، فقد لوحظ أن هناك القليل من مركبات البيريثرويدز مثل الفينبروباثرين (fenpropathrin) يسبب خليط من التأثيرات الناتجة من النوع الأول والثانى من الأعراض، وذلك اعتماداً على الأنواع المعاملة إذا كانت فئراناً أو جرذاناً وكذلك اعتماداً على طريقة التناول لهذا المركب (Verschoyle and Aldridge, 1980; Gammon *et al.*, 1981; Lawrence and Casida, 1982). وفى حقيقة الأمر، فإن هناك، عديد من الدلائل التى تشير إلى أن المجموعة الثانية من الأعراض تحدث أساساً نتيجة فعل المركبات على الجهاز العصبى المركزى للثدييات بينما أعراض النوع الأول تحدث نتيجة تأثير المركبات على

الأعصاب المحيطية. تلك النظرية الافتراضية قد بُنيت أساساً على ما يتم ملاحظته من أعراض لكن حديثاً، فقد أشارت الدلائل إلى ظهور علاقة ارتباط فيما بين استجابات النوع الثانى من الأعراض وبين تركيزات مركب الدلتا-ميثرين (Deltamethrin) فى مخ الفئران مع الأخذ فى الاعتبار طريقة التناول (Barnes and Verschoyle, 1974; Ruzo *et al.*, 1979). علاوة على ذلك، فقد تبين أن هناك مواد تحدث أعراض من النوع الثانى قد كانت لها فاعلية أكبر من تلك التى تحدث أعراض من النوع الأول وذلك حينما تم حقنها بداخل المخ بصورة أكبر من الحقن بالغشاء البريتونى (Lawrence and Casida, 1982).

وفى الحقيقة، فلم توجد دلائل على وجود اختلافات أساسية لطريقة فعل البيريثرويدز على الأعصاب فيما بين الأنواع المستهدفة وغير المستهدفة وذلك حيث إن استجابات التسمم العصبى لهذه المركبات تعتمد على الخصائص الطبيعية والكيميائية للمركب البيريثرويدى والجرعة المطبقة والفترة الزمنية بعد المعاملة والخصائص الفسيولوجية للنموذج المستخدم (Leake *et al.*, 1985).

وعلى الرغم من أن هذه المبيدات الحشرية لا يمكن اعتبارها أنها شديدة السمية على الثدييات، إلا أن استخدامها فى الأماكن المغلقة والتى تفتقر للتهوية الجيدة، فإنه ينتج عنها بعض أعراض التسمم للإنسان. فعلى سبيل المثال، من المعروف أن التعرض لمخلوط البيريثرينات الطبيعية ينتج عنه التهابات بالجلد وذلك فى مدى واسع من التأثيرات يتراوح ما بين التهاب الجلد الخفيف المتمثل فى صورة احمرار وبين الطفح الجلدى الشديد (McCord *et al.*, 1921). وعموماً، فليس من الغريب ظهور الحساسية لهذه المنتجات الطبيعية بها قد يصل إلى حالات من الربو. وعلى أية حال، فإن حالات التسمم التى تحدث للإنسان نتيجة تعرضه للبيريثرينات الطبيعية تكون على هيئة حساسية أكثر من التسمم العصبى المباشر. وعلى أية حال، فهناك دلائل قليلة تدل على حدوث تفاعلات حساسية للإنسان نتيجة تعرضه للإسترات البيريثرويدية المخلقة.

من جهة أخرى، فقد يلاحظ أحد أشكال التسمم المصاحبة للتعرض الكثيف للبيريثرويدات المخلقة وذلك على صورة تنميل بالجلد وهذا ما تم ملاحظته على القائمين

بأعمال الرش للإسترات المحتوية على مجاميع استبدالية من السيانيد مثل مركبات (دلتا-ميثرين، سايبرميثرين، فينفاليرات). وعموماً، فإن حالة التنميل تظهر بعد عدة ساعات من التعرض وتم وصفها على أساس أنها إحساس بحدوث لدغات أو احتراق بالجلد والتى فى بعض الأحيان قد تتطور إلى إحساس بوخز وتخدير وهذا قد يستغرق من ١٢ إلى ١٨ ساعة (LeQuesne *et al*., 1980; Tucker and Flannigan, 1983).

ومنذ فترات قريبة، فقد جاءت بالتقارير الصادرة من جمهورية الصين الشعبية بأنه حينما تم استخدام البيريثرويدات المخلقة التى تم استخدامها على نطاق واسع على محاصيل القطن منذ عام ١٩٨٢، فقد ظهر نتيجة ذلك تلوث أيدى العاملين القائمين برش مركبات الدلتا-ميثرين والفينفاليرات حيث ظهرت عليهم أعراض التسمم من النوع الثانى حيث قد وصلت أعداد حالات التسمم الحاد إلى ٢٢٩ حالة من بين ٥٧٣ وذلك نتيجة التعرض المهنى. إضافة إلى ذلك، فقد ظهرت ٤٥ حالة تسمم بمركب السايبرميثرين. وعموماً، فإن التعرض المهنى لهذه المركبات قد نتج عنه شعور بالدوخة علاوة على شعور بالاحتراق وشعور بالوخز بمناطق الجلد التى تعرضت للمركبات كما أن الذى ساعد على زيادة هذا الإحساس هو إفراز العرق وغسيل الجلد بماء دافئ.

وعلى أية حال، فقد تبين أن علامات وأعراض التسمم تحدث بعد ٢٤ ساعة من التعرض. أما انسكاب هذه المواد على الرأس والوجه والعيون، فقد نتج عنه شعور بالألم، تدميع، خوف من الضوء وتجنبه واحتقان واستسقاء بكل من الملتحمة وجفون العين. أما فى حالات ابتلاع إسترات البيريثرويدز، فقد تسبب ذلك فى حدوث آلام بمنطقة أعلى المعدة، غثيان، قيئ، صداع، دوخة، فقد للشهية، إجهاد، ضيق فى الصدر، رؤية ضبابية، تنميل، سرعة خفقان القلب، شعور بالتحزيم العضليبالعضلات الطولية فى الأطراف إضافة إلى اضطرابات فى الإدراك. وفى حالات التسمم الشديد، فقد تحدث نوبات من التشنجات تستمر لفترات من ٣٠ إلى ١٢٠ ثانية مصحوبة بالتواءات بالأطراف العلوية وتمدد بالأطراف الخلفية وفقد للإدراك. أيضاً، فقد تبين أن تكرار هذه النوبات كانت تتراوح ما بين ١٠ إلى ٣٠ مرة فى الأسبوع الأول بعد التعرض إلا أنها تتناقص تدريجياً حتى تصل إلى حالة الشفاء فى خلال فترة تتراوح ما بين ٢ إلى ٣ أسابيع (He *et al*., 1989). وعلى أية حال، فإن علامات وأعراض التسمم الحاد قد اتضح أنها عكسية وإلى الآن، فلم توجد أية تقارير تشير

إلى حدوث حالات من التسمم المزمن.

جدول (٣-١٠): تقسيم المبيدات الحشرية التابعة لإسترات البيريثرويدز على أساس التركيب الكيميائى ونشاطها البيولوجى وما تسببه من أعراض تسمم سواءً على الصراصير أو الفئران المعملية.

قسم إسترات البيريثرويد	التركيب الكيميائى	علامات التسمم والأعراض: الصراصير	علامات التسمم والأعراض: الفئران/ الثدييات	المبيدات
(القسم الأول): ويُسبب مجموعة أعراض (T) وهى التى تنتج عن التسمم بمركبات لا تحتوى فى تركيبها على ذرة السيانيد.	R—C(=O)—O—R	عدم سكون، عدم توافق حركى، إجهاد، شلل.	١- حالة من القلق المتواصل وعدم الإحساس بالهدوء. ٢- سلوك عدوانى. ٣- زيادة الاستجابة ٤- إجهاد. ٥- ارتعاشات تشمل الجسم بأكمله. ٦- التهاب للجلد. ٧- حالة من حساسية الصدر والربو	Pyrethrin I Allethrin Tetramethrin Resmethrin Phenothrin Permethrin
(القسم الثانى): ويُسبب مجموعة أعراض [(CS) Choreoathetosis/ [Salivation وهى التى تنتج عن التسمم بمركبات تحتوى فى تركيبها على ذرة السيانيد.فى الوضع ألفا (α-cyano substituent compounds)	R—C(=O)—O—C(CN)—R	زيادة نشاط، عدم توافق حركى، تشنجات.	١-عدم توافق حركى. ٢- زيادة نشاط غير عادى. ٣- تنميل بالجلد. ٤- إحساس بالدوار. ٥- تجنب الضوء. ٦- احتقان واستسقاء للغشاء المخاطى لباطن الجفن. ٧- غثيان وقيئ. ٨- إجهاد. ٩- ارتعاشات شديدة. ١٠- نوبات ارتجافية. ١١- التلوى (يتلوى من الألم). ١٢- إسالة للعاب بدون تدميع. ١٣- تشنجات.	Cypermethrin Fenpropathrin Deltamethrin Fenvalerate Fluvalinate

مكان وميكانيكية التسمم Site and Mechanism of Toxicity

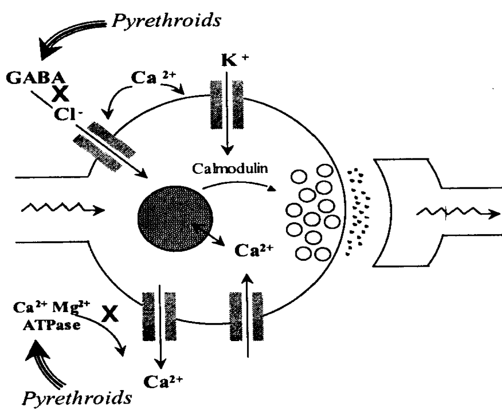
إن معظم الأبحاث التى اهتمت بدراسة ميكانيكيات إحداث إسترات البيريثرويدز لفعلها الإبادى على الحشرات وتأثيرها السام على غيرها من الكائنات قد تم تنفيذها خارج جسم الكائن الحى (*in vitro*) وذلك من خلال تحضيرات الأعصاب المستخرجة من عدة كائنات مثل الصراصير، جراد البحر، نجم البحر أو حتى الضفادع (Narahashi, 1971, 1976, 1985; Casida *et al.*, 1983). وعلى العكس، فإنه تبعاً لطبيعة الجهاز العصبى المعقد بالثدييات، فإن الدراسات فى هذا المجال على الحيوانات الكاملة لم تُجْد بالدرجة الكافية من حيث طبيعة الاستنتاج الواضح والمعلومات الأساسية المتعلقة بميكانيكية فعل هذه المواد. وعموماً، فقد اتضح أن إسترات البيريثرويدز من النوع الأول تُحدث فعلها من خلال تأثيرها على قنوات الصوديوم بالأغلفة العصبية، مما يُسبب حدوث عملية تفريغ عصبى متكرر وذلك للأعصاب الحسية والحركية وكذلك حدوث استطالة للجهد السالب وهذا التأثير وجد أنه مشابه إلى حد كبير للتأثيرات التى يُحدثها مركب الددت (DDT). علاوة على ذلك، فقد لوحظ أن مركبات النوع الأول من البيريثرويدات تعمل على إحداث تزايد طفيف فى الوقت الثابت اللازم لغلق تيار الصوديوم (Joy, 1994 b).

وعلى الرغم من ذلك، فإن عملية التفريغ المتكرر قد تظهر فى أى منطقة من الجهاز العصبى خاصة تلك الموجودة عند النهايات العصبية بمنطقة ما قبل الاشتباك العصبى مما يكون له تأثير شديد على عملية توصيل السيالات العصبية فى منطقة الاشتباك العصبى (بمعنى الجهاز العصبى المركزى والعقد العصبية المحيطية) مما يؤدى إلى نشوء العلامات والأعراض المشار إليها فى الجدول (٣-١٠). تلك التغيرات لم تكن مصحوبة بعملية إزالة الاستقطاب أغشية الخلايا العصبية بدرجة كبيرة و لذلك، لم يحدث إيقاف لتوصيل النبضة العصبية (Narahashi, 1985).

أما بالنسبة لبيريثرويدات النوع الثانى، فإنها تُطيل من الوقت الثابت اللازم لإغلاق قنوات الصوديوم ولكن بفارق زمنى يُقدر بمئات من الملى ثانية وقد يمتد إلى عدة ثوان، مما يُسبب عملية إزالة للاستقطاب بصورة ثابتة وحدوث إيقاف للتوصيل فى محاور الأعصاب الحركية والحسية مما يُطيل من إثارة النهايات الحسية بالأعضاء والألياف العضلية (Joy, 1994 b). وفى حقيقة الأمر، فإن طبيعة فعل إزالة الاستقطاب قد تكون لها تأثير شديد على الجهاز العصبى الحسى وذلك لأن هذه الأعصاب تميل لأن تُحدث تفريغها العصبى حينما يُزال استقطابها حتى ولو بدرجة بسيطة، مما ينتج عنه تزايد فى عدد الشحنات المفرغة (Van

den Berken and Vijverberg, 1983). وهذا فقط يمكن أن يكون له السبب فى إحساس الأفراد الذين تعرضوا لهذه المركبات من خلال الجلد بحالات من الوخز أو الاحتراق. إضافة إلى ذلك، فإم عملية إزالة الاستقطاب الخفيفة عند النهايات العصبية بمنطقة ما قبل الاشتباك العصبى قد تؤدى إلى زيادة إنسياب الناقل الكيميائى للسيال العصبى مما ينتج عنه حدوث اضطرابات شديدة فى عملية نقل السيالات العصبية فى مناطق الاشتباك العصبى ومن ثم تظهر أعراض التسمم التى تتميز بها إسترات النوع الثانيمن هذه المركبات.

أيضاً، هناك أماكن أخرى، قد لوحظ أن إسترات البيريثرويد يمكنها أن تُحدث فعلها عند تلك الأماكن وذلك كما هو موضح فى الشكل (٣-٢١). بمعنى آخر، هناك العديد من المركبات مثل البيرميثرين (Permethrin)، السايبرميثرين (Cypermethrin) والدلتا-ميثرين (Deltamethrin)، وجد أنها تُثبط إنزيم (Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATPase)، مما يتبعه حدوث تأثير معين تكون نتيجته متمثلة فى زيادة لمستويات الكالسيوم بداخل الخلايا مما يتبعه تزايد فى الكمية التى تنساب من المادة الناقلة للسيال العصبى وحدوث إزالة للاستقطاب فى منطقة ما بعد التشابك العصبى (Clark and Matsumura, 1982).



شكل: (٣-٢١): الميكانيكية الخلوية المقترحة والتى من خلالها تتداخل إسترات البيريثرويدز مع وظيفة الألياف العصبية. وهذا يتمثل فى [١] حدوث تثبيط لإنزيم (Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATPase) ومن ثم يحدث تداخل مع عملية إزالة الكالسيوم من النهايات، [٢] حدوث ارتباط مع مستقبلات جابا (GABA) فى قنوات الكلوريد، [٣] تثبيط للجزىء البروتينى الكالموديولين (Calmoduline) الذى يرتبط بأيونات الكالسيوم ومن ثم تزداد مستويات الكالسيوم الحر فى نهايات العصب مما يؤثر على انسياب المادة الناقلة للسيال العصبى (نقلاً عن Ecobichon, 1996).

من جهة أخرى، فعلى الرغم من أن مركب الدلتا-ميثرين له فعل تثبيطى على طبيعة الفعل المعقدة التى تربط بين مستقبلات جابا (GABA) وقنوات الكلوريد، إلا أن طبيعة فعل مركبات بيريثرويدية أخرى لم تكن واضحة وقد تكون ميكانيكية فعلها أقل أهمية بالمقارنة بالتأثيرات الحادثة على قنوات الصوديوم (Joy, 1994 b). فقد وجد أن مركب الدلتا-ميثرين، كأحد إسترات البيريثرويد من النوع الثانى، قد أحدث إنخفاضاً واضحاً فى نفاذية العضلات والألياف العصبية غير المحتوية على الميلين للكلوريد وذلك بمستويات أقل من تلك التى تبدأ بغلق قنوات الصوديوم، بينما مركب مثل السيسميثرين، كأحد إسترات النوع الأول كان بدون تأثير (Joy, 1994 b).

التحول الحيوى والتوزيع والتخزين

Biotransformation, Distribution and Storage

أولاً، بالنسبة لطبيعة امتصاص مركبات البيريثرويد بجسم الإنسان، فقد وجد أن ذلك يعتمد بالدرجة الأولى على طريقة التعرض، وقد لوحظ إمكانية دخول ونفاذ هذه المركبات من خلال ملامسة الجلد أو الاستنشاق كما أنها سريعة الامتصاص من خلال الفم. أما بالنسبة للتوزيع فإن هذه المركبات سريعة التوزيع بأنسجة الجسم نظراً لارتفاع قيمة معامل توزيعها بين الدهن والماء ومن ثم فإنه طبقاً لمستوى الجرعة التى تم التعرض لها، فإنه يمكن أن تحدث السمية الحادة. إضافة إلى ذلك، فإنه إلى الآن ما زالت الدلائل تشير إلى أن إسترات البيريثرويد يمكنها أن تُحدث السمية المزمنة (Chronic toxicity) ولكن بدرجة قليلة وذلك سواءً فى الحيوانات أو حتى بالإنسان. وفى الحقيقة، فقد أشارت الدراسات التى تم إجراءها على الحيوانات المغذاة لفترات طويلة على مركبات البيريثرويد (سمية مزمنة) أن مستويات عدم التأثير كانت كبيرة، مما أدى إلى استنتاج أن هذه المواد قليلاً ما يتم تخزينها أو تراكمها بداخل الجسم بل وربما يوجد بالجسم آليات فعالة لإزالة سميتها.

وعموماً، فإنه فى إسترات البيريثرويد توجد رابطتان من الإستر، أحدهما طرفية وهى الميثيل إستر (كما فى بيريثرين II) والأخرى الموجودة بالقرب من مركز الإستر والمجاورة لشق السيكلوبروبان وذلك كما فى مركبات اليثرين، تتراميثرين، فينوثرين والدلتا-ميثرين وأيضاً

بالمركبات المحتوية على استبدالات من السيانيد مثل مركبا الدلتا–ميثرين، سايبرميثرين، فينفاليرات و سايفينوثرين. وعلى أية حال، فإن إسترات البيريثرويد لوحظ أنها حساسة للتدهور والانهيار من خلال إنزيمات التحلل المائى، حيث قد يحدث لك بفعل إنزيمات الكربوكسيل إستريز (Carboxylesterases) غير المتخصصة والموجودة مصاحبة للجزء الميكروسومى بالأنسجة المهروسة والمستخرجة من عدة أنواع مختلفة من الكائنات (Ecobichon, 1979; Casida *et al.*, 1983). فعلى سبيل المثال، فإن التحلل المائى لمجموعة الميثوكسى كربونيل بالبيريثرين II، قد حدث بفعل إنزيمات الإستريز بكبد الفأر، إلا أن من أكثر أماكن التحلل نشاطاً كانت رابطة الإســتر المركزية (Elliott *et al.*, 1972; Shono *et al.*, 1979; Glickman and Casida, 1982).

وفى الحقيقة، فإن أهمية تحلل رابطة الإستر كأحد طرق إزالة السمية لهذه المركبات قد تأكدت من خلال حقيقة أن العديد من إسترات الفوسفور العضوى التى لها القدرة على تثبيط إنزيمات الإستريز بالأنسجة، لوحظ أنها تُزيد من كفاءة وسمية إسترات البيريثرويد بالعديد من الأنواع المختلفة (Casida *et al.*, 1983). أما فيما يتعلق بحساسية الأنواع لسمية إسترات البيريثرويد، فإن ذلك لوحظ أنه يعتمد إلى حد كبير على طبيعة إستريزات الأنسجة، مستوى نشاطها، مدى تخصصها لمادة التفاعل، معدل التحلل المائى للمركبات فى الأنواع المستهدفة وغير المستهدفة إلا أنه من المعروف أن الأسماك هى من أكثر الكائنات حساسية للبيريثرويدات المخلقة على وجه الإطلاق.

أما بالنسبة للنظام الإنزيمى المونوأوكسيجينيز الميكروسومى، فقد وجد أنه متواجد بأنسجة جميع الأنواع وكان ممثلاً لإحدى الأنظمة التى تشترك فى إزالة السمية لكل إسترات البيريثرويدات بالثدييات وبعض أنواع الحشرات والأسماك. وعموماً، فهناك الكثير من الأبحاث فى ذلك المجال والتى تم تلخيصها وعرض أهم ما توصل إليه وذلك بواسطة العلماء (Shono *et al.*, 1979; Kulkarni and Hodgson, 1984; Casida *et al.*, 1983). وفى الحقيقة، فإن أهمية الميكانيكيات التأكسدية فى إزالة السمية لهذه المركبات قد اتضحت من خلال ما تشتمله من منشطات مثل مركب البيبرونيل بيوتوكسيد (pipronyl butoxide)

كأحد المثبطات النموذجية لإنزيم المونوأوكسيجينيز والتى أثبتت تحضيراته أنه سام للذباب المنـزلى وغيره من الحشرات وهذا مما يُزيد من كفاءة إسترات البيريثرويد بمعدل يتراوح ما بين ١٠ إلى ٣٠٠ ضعف (Casida *et al.*, 1983; Matsumura, 1985). من جهة أخرى، فإنه بالنسبة لعمليات التحولات الحيوية والأيضية بداخل الجسم، فإن هذه المركبات تتعرض للعمليات الأيضية بفعل عمليات التحلل المائى والأكسدة. فى حالة التحلل المائى، وجد أن هذا النوع من التحلل يحدث بصفة رئيسية، خاصة مع المشابهات ترانس (*trans*) بصورة أكثر من المشابهات سيس (*cis*) وقد يُرجع ذلك إلى ارتفاع سمية المشابه سيس عن ترانس. أما بالنسبة لتفاعلات الأكسدة، فهى لا تختلف كثيراً بين المشابهات. هذا مع العلم بأن معدلات الأيض تختلف فيما بين المركبات وذلك اعتماداً على احتوائها على مجموعة السيانيد، حيث إن وجود السيانيد وجد أنه يقلل من قابلية المركب للعمليات الأيضية مما يسبب زيادة سمية المركبات المحتوية على سيانيد وذلك نظراً لسرعة انفراد السيانيد ولكن فى معظم الأحوال، فإن ذلك السيانيد يتحول إلى مجموعة ثيوسيانات غير السامة.

وعن طبيعة الإخراج لهذه المركبات، فإن ذلك يعتمد على طبيعة الأيض، ولكن فى معظم الأحوال، يتم إخراج نسبة من المركب الأصلى مع البراز، أما باقى المركب، فيتم إخراج معظمه فى صورة نواتج أيضية والتى تتواجد أيضاً فى البول وذلك بعد ارتباط تلك النواتج الأيضية مع بعض الإحماض الأمينية مثل الجليسين. إضافة إلى ما سبق، فقد تم إثبات أهمية مجموعة السلفوهيدريل الموجودة بجزىء الجلوتاثيون وذلك من حيث ارتباطها بمركبات هذه المجموعة أو نواتجها الأيضية ومن ثم تخليص الجسم منها.

علاج التسمم Treatment of Poisoning

حتى الآن لا توجد مادة متخصصة تعمل على تضاد الفعل السام للمبيدات البيرثرينية، إلا أن العلاج يعتمد على استخدام بعض الأدوية المهدئة مثل الديازيبام (Diazepam) أو الفينوباربيتال (Phenobarbital) التى تعمل على استرخاء العضلات لتقليل درجة التشنجات (Cammon et al., 1982) مع الاهتمام بزيادة معدلات إزالة المبيدات من الجسم مثل الفحم المنشط وتناول اللبن (He *et al.*, 1989).

مجموعة البنزويل فينيل يوريا Benzoylphenylureas

إن المركبات التابعة لهذه المجموعة لوحظ أن لها بعض الخصائص غير العادية بالشكل الذى معه تقدم أمالاً تجعلها من المركبات مجال الاختيار فى برامج المكافحة المتكاملة [Integrated Pest Management (IPM)]. وفى حقيقة الأمر، فإن أحد هذه الآمال يعتمد على حقيقة أن إحدى تأثيراتها السامة على الحشرات يعتمد على إعاقتها وتثبيطها لتخليق الكيتين الذى يرجع فى أصل تركيبه إلى كونه أحد أنواع السكريات العديدة وذا أهمية خاصة فى مفصليات الأرجل (حيث إنه يدخل كجزء أساسى فى تكوين الجليد فى تلك المفصليات). بناءً على ذلك، فمنذ اللحظة التى يُعاق فيها أو يُثبط فيها تخليق الكيتين (وهو التأثير الأساسى لمركبات تلك المجموعة)، فإن تلك اللحظات من دورة حياة مفصليات الأرجل (خاصة قبل وأثناء عملية الانسلاخ بين الأطوار غير الكاملة) التى يُثبط فيها تخليق الكيتين أو حتى يتم تكوينه ولكن بشكل غير صحيح أو بكميات غير كافية، فإن ذلك يكون نتيجته حدوث تشوهات بالجليد خاصة فى المراحل الأخيرة من دورة حياة الحشرات المتأثرة.

وبسبب أن ذلك التأثير لوحظ أنه شديد التخصص على إحدى المكونات الحيوية المهمة فى الحشرات، والذى لا تشاركه فيها الحيوانات الراقية، فكان من المتوقع أن تلك المركبات تمتاز بدرجة عالية من الأمان للكائنات الفقارية و ذلك على أساس عدم ظهور أى تأثيرات عكسية لهذه المركبات على الفقاريات وذلك فى حدود التركيزات الموصى بها لمكافحة الآفات الحشرية. وفى الحقيقة، فقد لوحظ انخفاض السمية الحادة لهذه المركبات على الثدييات. كما أنها، تعتمد فى إحداثها لتأثيرها السام على الحشرات على أنها سموم معدية ومن ثم يعتمد تأثيرها الأساسى على المسلك الرئيسى الذى تسلكه وهو من خلال مرورها مع الغذاء أثناء عملية الهضم. لذلك فقد لوحظ من خلال ذلك المسلك انخفاض سميتها على الحشرات النافعة.

وعموماً، فإن مركب الداي فلوبنزويورون (Diflubenzuron) واسمه التجارى ديميلين (Dimilin®) قد تم إدخاله للتسويق عام ١٩٧٣ وكان أول تسجيل له من حيث السماح باستخدامه بالولايات المتحدة الأمريكية كان لمكافحة سوسة اللوز (*Anthonomus*

grandis) بمحاصيل القطن. بناءً على ذلك، لوحظ أن مركبات الأسيل يوريا لها العديد من الفوائد والمميزات التى تجعلها مستخدمة وبشكل فعال لمكافحة حشرات حرشفية الأجنحة و غمدية الأجنحة وثنائية الأجنحة. فعلى سبيل المثال، فقد امتد استخدام مركب الديميلين لمكافحة آفات الحبوب المخزونة مثل ثاقبة الحبوب الصغرى (*Rhyzopertha dominica*) وأيضاً سوسة الأرز (*Sitophilus oryza*) وذلك فى مدى من التركيزات قد تراوح ما بين ١ إلى ١٠ أجزاء فى المليون.

مركب آخر وهو الكلورفلوآزيورون (Chlorfluazuron) له القدرة الفائقة على مكافحة الآفات الحشرية التابعة لحرشفية الأجنحة التى تصيب القطن، خاصة دودة اللوز الأمريكية (*Heliothis spp.*) و كذلك حشرة دودة ورق القطن (*Spodoptera littoralis*). بناءً على ذلك، فحيث إن طريقة فعل مركبات الأسيل يوريا تختلف تماماً عن طريقة فعل المجاميع الأخرى من المبيدات والتى تعتمد فى فعلها السام على الجهاز العصبى، فإن ذلك الاختلاف قد جذب الانتباه من حيث استغلاله للقضاء على مشكلة مقاومة الآفات الحشرية تجاه المبيدات التقليدية ذات التأثير السُمى العصبى.

مركب آخر وهو الفلوفينوكسيورون (Flufenoxuron) المكتشف بواسطة الباحثين بشركة شل (Shell) والذى قد أثبت كفاءته كمبيد أكاروسى، وعلى الرغم من أن التوصيات باستخدامه كانت على محاصيل الفاكهة، إلا أن استخدامه قد امتد إلى محاصيل القطن والذرة والبُن. ومن ضمن مميزاته هو ثباته الجيد على الأوراق وفعله السريع على الأطوار غير الكاملة لكل من الحشرات والحلم خاصة أثناء مراحل الانسلاخ بين الأطوار. علاوة على ذلك، فإن الحشرات الكاملة التى تعرضت للمركب قد تأثرت بشكل نتج عنه أنها وضعت بيضاً غير مخصب. علاوة على ذلك، فلم تتأثر الحشرات النافعة بشكل كبير بهذا المركب. وعلى أية حال، فإن التركيب الكيميائى لبعض ما تم الإشارة إليه من مركبات يمكن توضيحه من خلال الشكل (٣-٢٢).

شكل (٣-٢٢): يبين التركيب البنائى لمركب الداى فلوبنـزيورون وبعض المركبات الأخرى التابعة لمجموعة البنـزويل فينيل يوريا.

من جهة أخرى، فإنه لتوضيح كفاءة مركبات الأسيل يوريا أو ما يُعرف بالبنـزويل فينيل يوريا (Benzoylphenyl urea)، فإن ذلك يتضح من خلال تأثيرها فى مكافحة السلالات الحشرية المقاومة. وفى ذلك المجال، فقد تم إجراء دراسات توضح ذلك من خلال اختبار كفاءة مركبات تلك المجموعة على مكافحة الفراشة ذات الظهر الماسى (*Plutella xylostella*) والتى كانت مقاومة للمبيدات الحشرية التقليدية والتى قد وصلت فيها قيمة معامل المقاومة أو نسبة المقامة (Resistance factor or Resistance ratio) إلى ما بين ١٠٠ ، ١٠٠٠٠ وذلك بعد أن تم حسابها من المعادلة التالية:

$$RF = \frac{\mathbf{LC_{50}\ for\ a\ strain\ being\ studied}}{\mathbf{LC_{50}\ for\ the\ susceptible\ control}}$$

وبعد ذلك، فقد تم جمع عينات من الحقل من حشرة الفراشة ذات الظهر الماسـى والتى

تغذت يرقاتها ذات العمر الثالث على مركب (Chlorfluazuron) و(Teflubenzuron)، فقد اتضح أن معامل المقاومة لم يتجاوز ٥ ,٣، مما أعطى دليلاً على أن المقاومة المشتركة فيما بين مجموعة الأسيل يوريا والمبيدات الحشرية التقليدية (ددت و المركبات الفوسفورية العضوية والبيريثرينات المخلقة) كانت قليلة للغاية.

طريقة فعل المركبات التابعة لمجموعة البنــزويل فينيل يوريا على الحشرات

إن تأثير معظم المبيدات التابعة لمجموعة الأسيل يوريا مثل مركب الداى فلوبنـزيورون (Diflubenzuron) يظهر من خلال تداخل هذه المركبات مع طريقة تكوين الكيتين وترسيبه بداخل جليد الحشرات المعاملة. وحيث إن دورة حياة الحشرات بصفة عامة لوحظ أنها معقدة وتشتمل على العديد من المراحل تبدأ بوضع البيض الذى يفقس عنه اليرقات التى تنسلخ عدة مرات بشكل متتابع لكى تزداد عمراً وحجماً وطولاً و وزناً، بعدها تتعذر هذه اليرقات عند نهاية عمرها الأخير والتى منها تخرج الحشرة الكاملة. تلك العمليات المعقدة وجد أنها تحتاج إلى وجود هيكل خارجى (الجليد) الذى ينفصل أثناء الانسلاخ تاركاً الحشرة والذى يعاد بناؤه من جديد. لذلك، فإن عملية تخليق الكيتين وترسيبه (كأحد المكونات المهمة للجليد) يتم تنظيمه بواسطة العديد من المواد المنظمة للنمو (ذات طبيعة هرمونية) والتى يتم إفرازها من داخل جسم الحشرة.

وعموماً، ترجع أهمية الكيتين إلى أنه يمد الجليد بالقوة والمرونة. إضافة إلى ذلك، فإن كلاً من الشمع والبروتين المدبوغ يعملان معاً على حماية الحشرات من دخول المواد الضارة.، لذلك، فإن عملية تكوين الكيتين وتحلله، لوحظ أنهما عمليتان مترافقتان يتم تنظيمهما بشكل كبير عند كل مرحلة من مراحل دورة الحياة. لذلك، فإنه إذا ما تم عدم حدوث انتظام عند تلك المراحل من تخليق الكيتين الجديد أو تحلل الكيتين القديم، فإن النتيجة ستكون على هيئة ظهور تشوهات بمنطقة الجليد وعدم إتمام عمليات الانسلاخ مما يؤدى فى النهاية إلى موت اليرقات أو الأطوار غير البالغة.

وللتحدث عن ميكانيكية فعل مركبات مجموعة الأسيل يوريا ودورها فى الإعاقة

والتداخل مع تخليق الكيتين بالحشرات، فإن ذلك يلزمه الإلمام بالمعلومات الأساسية عن طبيعة تكوين الكيتين وكيفية تخليقه. وعموماً، فإن الكيتين عبارة عن مركب حيوى تابع لمجموعة عديدة السكريات مؤلف أو مكون من وحدات (N-acetylglucosamine) المرتبطة مع بعضها بروابط جلوكوزيدية من النوع بيتا عند المواضع (4-1) وذلك كما موضح بالشكل (٣-٢٣).

CH3.CO.NH

CH2OH

CH2OH

CH3.CO.NH

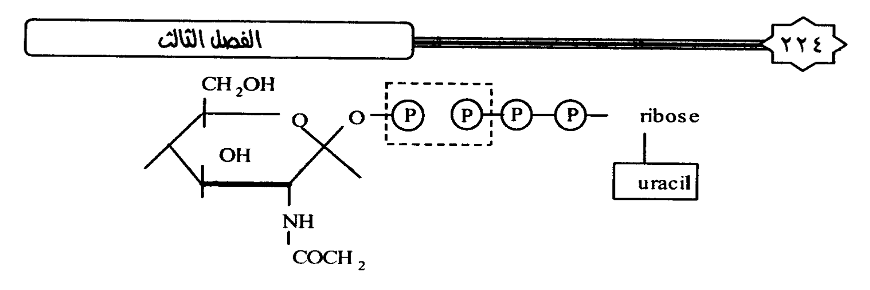
10.4 Å

N-acetyl- glucosamine

N-acetyl- glucosamine

شكل (٣-٢٣): يوضح التركيب لعام للكيتين.

ولتوضيح كيفية تخليق وبناء ذلك السكر العديد، فإن ذلك يتم من خلال عمليات إضافة مستمرة من الوحدات البنائية الأحادية (N-acetylglucosamine) والتى تتحد مع غيرها من الجزيئات العديدة سابقة التكوين، ولكن قبل أن يتم الاتحاد بين السكر الأحادى وبين ما سبق تكوينه من معقد عديد التسكر، فقد لوحظ أن السكر الأحادى يجب تنشيطه بشكل يجعله جزءاً من معقد النيوكليوسيد ثنائى الفوسفات والذى يرتبط بالسكر الأحادى (N-acetylglucosamine) الذى يتكون من خلال استهلاك طاقة من النيكليوسيد ثلاثى الفوسفات الموجود على هيئة يوريدين ثلاثى الفوسفات (UTP) الذى يتفاعل مع ذرة الفوسفات المرتبطة بوحدة (N-acetylglucosamine) لتعطى معقد (UDP-N-acetylglucosamine) الموضح بالشكل (٣-٢٤).



شكل (٣-٢٤): يبين تخليق معقد (UDP-N-acetylglucosamine).

بعد ذلك، تبدأ الخطوة الأخيرة من تخليق الكيتين والتى يتم تحفيزها بواسطة إنزيم (Chitin synthetase) والذى يعمل على نقل وحدات (N-acetylglucosamine) من المعقد (UDP-N-acetylglucosamine) إلى المركب العديد التسكر الذى سبق تكوينه من وحدات عديدة من (N-acetylglucosamine). وعموماً، فإن نشاط إنزيم (Chitin synthetase) لوحظ أنه يتم تنشيطه بواسطة عدد ٢ من هرمونات النمو التى تفرزهما الحشرة فى لحظات محددة من لحظات عملية التطور. كذلك، فإنه عند لحظة تخليق مكونات الجليد، فإن ذلك يبدأ أساساً بواسطة حث ودفع من هرمون الانسلاخ والذى من بعده تكون عملية تكوين الجليد البرقى معتمداً على وجود هرمونات الشباب والمركب الإسترويدى (ecdysteroid).

لذلك، فهناك العديد من التفسيرات التى توصل إليها العلماء والتى توضح كيفية تثبيط مركبات الأسيل يوريا لعملية تخليق الكيتين بالحشرات والتى منها على سبيل المثال:

*- أن مجموعة الأسيل يوريا تعمل على منع نشاط المكون المحفز لإنزيم (Chitin synthetase) وهذا لم يكن تفسيراً مُرضياً بالشكل الكافى.

* - أثبت باحثين آخرين أن مركبات الأسيل يوريا تمنع حركة جزيئات (-UDP-N acetylglucosamine) من خلال الأغشية البروتينية-الليبيدية مما تكون نتيجته هو عدم تكوين جزيئات جديدة من الكيتين.

*- فقد اتضح أن مركبات الأسيل يوريا تعمل على تنبيه إنزيمى (Chitinase) و (Phenol

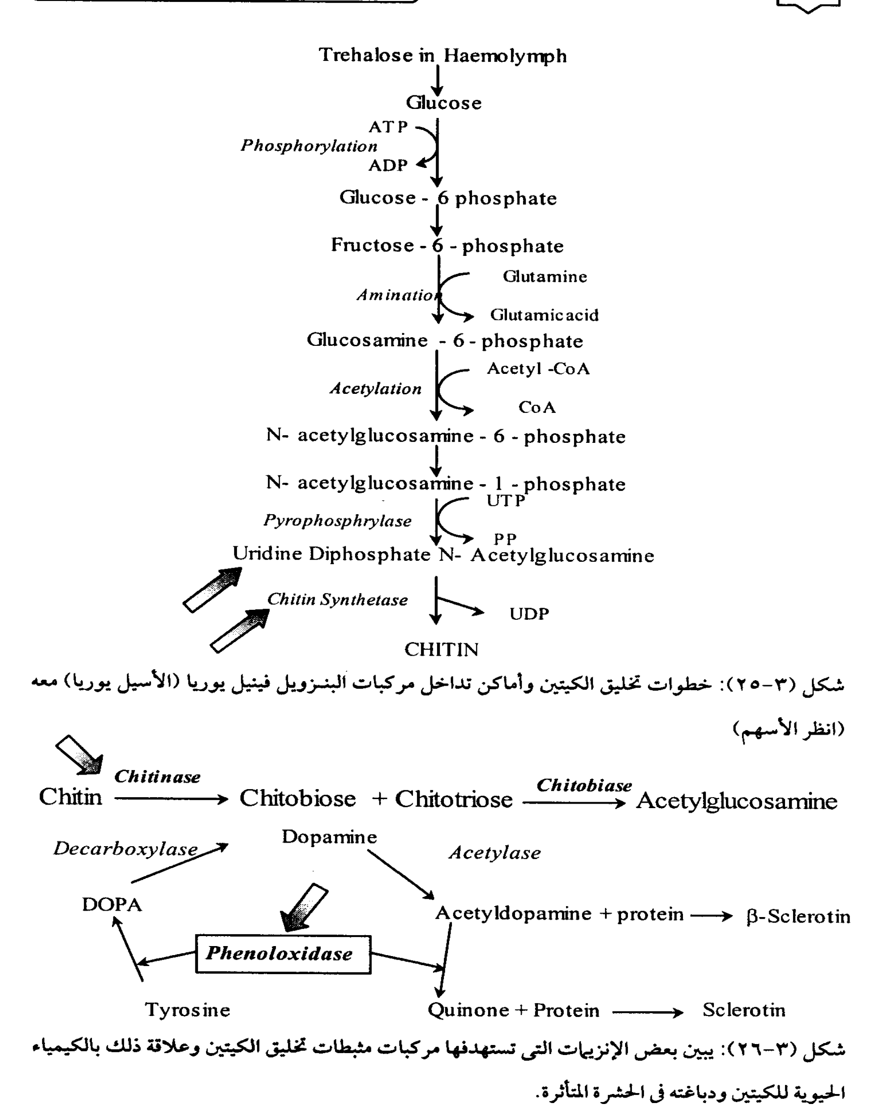
oxidase) فى منطقة الجليد مما يؤدى فى النهاية إلى تكوين جليد رقيق وضعيف.

*- هناك إفتراضات أخرى تنحصر فى أن هذه المركبات تقلل نشاط الإنزيمات المسئولة عن هدم هرمون (Ecdysone) وبالتالى تنبه زيادة مستوى الهرمون إنزيم الكيتينيز وتمنع الترسيب المناسب للكيتين فى الجليد الجديد.

*- أشارت الدراسات الحديثة إلى أن الخطوة الأولى فى فعل مركب الداى فلوبنـزيورون هو تثبيطه لتخليق الحمض النووى (DNA) فى أقراص بلوغ خلايا البشرة، مما يمنع من تكوين خلايا البشرة البالغة فى منطقة البطن وبعد ذلك يتم منع تخليق الكيتين.

*- كذلك أثبتت الدراسات الحديثة إلى أن مركب الداى فلوبنزيورون يبدأ فعله أولاً فى تثبيط العديد من النظم الإنزيمية كما هو الحال فى تثبيطه لفعل إستريزات هرمون الشباب فى حشرة سوسة اللوز مما يؤدى إلى تكوين حالة وسطية بين العذراء واليرقة ومن بعد ذلك يحدث تثبيط لتخليق الكيتين.

*- لوحظ كذلك أن نتيجة تأثير تلك المركبات على خفض نسبة الكيتين، فإن ذلك يتبعه تغير فى النسبة بين الكيتين و البروتين فى الجليد، مما يؤثر على الصفات الطبيعية الحيوية والبيوكيميائية للجليكوبروتين ولذى يمثل المكون الأساسى للجليد الداخلى وبالتالى، فإن الزيادة فى نسبة البروتين – الكيتين تؤثر على المرونة وبالتالى على ثبات الجليد أثناء عملية الانسلاخ. وعموماً، فمن الممكن إيضاح كيفية تداخل هذه المركبات مع مرحلة تخليق الكيتين من خلال شكل (٣-٢٥ و ٣-٢٦).



شكل (٣-٢٥): خطوات تخليق الكيتين وأماكن تداخل مركبات البنـزويل فينيل يوريا (الأسيل يوريا) معه (انظر الأسهم)

شكل (٣-٢٦): يبين بعض الإنزيمات التى تستهدفها مركبات مثبطات تخليق الكيتين وعلاقة ذلك بالكيمياء الحيوية للكيتين ودباغته فى الحشرة المتأثرة.

ثبات مركبات الأسيل يوريا وتدهورها أو إنهيارها البيئى وأيضها الحيوى

منذ عام ١٩٧٩، وقد قام العديد من العلماء بدراسة انهيار وتدهور وتكسير مركب الداى فلوبنـزيورون (Diflubenzuron) بواسطة الكائنـات الدقيقـة الموجودة بالتربة والتى اشتملت على أنواع من فطريات الفيوزاريوم (*Fusarium*) والبينيسيليوم (*Penicillium*) والسيفالوسبوريوم (*Cephalosporium*) والرودوتوريولا (*Rhodotorula*). ومن خلال دراسته، فقد استطاع تحديد نواتجها الأيضية والانهيار والتى كانت عبارة عن حامض الداى فلوبنـزويك (Diflubenzoic acid) والكلوروفينيل يوريا (Chlorophenylurea) والكلوروأنيلين (Chloroaniline). بناءً على ذلك، فقد اتضح أن المسلك الرئيسى لأيض هذا المركب بواسطة كائنات التربة يكون من خلال التحلل المائى لروابط بين مجموعة الكربونيل والأمين، من جهة أخرى، فإنه لتكوين الناتج الأيضى الكلوروأنيلين (Chloroaniline)، فإن ذلك المركب ينتج من التحلل المائى للرابطة الأميدية المجاورة للحلقة المحتوية على الكلور كما هو موضح بالشكل (٣-٢٧).

F, O, C, NH, O, C, NH, Cl, F

شكل (٣-٢٧) : يوضح أماكن التحلل المائى للروابط فى مركب الداى فلوبنـزيورون.

ومن الناحية التطبيقية، فإنه باستخدام وتطبيق جرعة مقدارها ١ مليجرام/ كجم تربة من الداى فلوبنـزيورون المحتوى على الكربون المشع (^{14}C-diflubenzuron)، وجد أن فترة نصف العمر له قد تراوحت ما بين يومين وحتى خمسـة أسابيع وذلك فى أنواع مختلفة من التربة. ومن خلال تلك التجربة، فقد وجد أن النواتج الأيضية الرئيسية كانت (4-chlorophenylurea) و أيضاً (2,6-difluorobenzoic acid). إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن تلك النواتج الأيضية والتى ارتبطت بالتربة تكون غير متاحة للجذور النباتية لتمتصها (غير قابلة لامتصاص الجذور)، كذلك فهى غير قابلة للتحرك والانتقال. وعموماً، فقد تزايدت فترة التحلل المائى للداى فلوبنـزيورون فى الظروف اللاهوائية لتصل فترة نصف عمره إلى ١٦ أسبوعاً والتى نتج عنها نفس النواتج الأيضية سالفة الذكر.

أما عن سلوك المركب عند تطبيقه على النبات، فقد كان منحنى اختفاء المركب قد اتخذ مساراً مزدوجاً. فعلى سبيل المثال، عندما تم تطبيق المركب بمعدل ٢٠-١٠٠ جرام/ هكتار على نباتات الألفالفا (البرسيم)، فقد كان المعدل القليل من الرش (٢٠ جرام/ هكتار) قد ترسب منهم حوالى ٢ ملجم / جرام نبات والذى من بعده اتضح أن الوقت اللازم لاختفاء نصف الكمية المترسبة كان ٣,٥ يوم، إلا أن معدل الاختفاء قد تباطأ بعد ذلك ليصبح ٢٢ يوماً. أما عن استخدام المركب فى الحبوب المخزونة، فقد اتضح أن معدل ثباته فى تلك الحبوب كان كبيراً، حيث أشارت الدراسـات إلى أن كمية المتبقيات التى تراوحت ما بين ١ و ١٠ أجزاء فى المليون قد نخفضـت بمعـدل ٤٠-٥٠ ٪ خلال ٢٣ شهراً من المعاملة بعد الحصاد لحبوب القمح لمكافحة حشرة ثاقبة الحبوب الصغرى (*Rhyzopertha dominica*).

وعموماً، فقد اتضح أن هناك علاقة وطيدة بين سمية المركب التابع لمجموعة الأسيل يوريا وبين معدل أيضه ومعدل انهياره أو معدل ثباته أو بقائه بداخل أنسجة الحشرة. ولإثبات ذلك، فإنه بحقن مركب الكلورفلوآزيرون (Chlorfluazuron) فى يرقات دودة ورق القطن (*Spodoptera littoralis*)، فقد وجد أن ذلك المركب كان أكثر سمية من مركب الداى فلوبنـزيورن (Diflubenzuron) والذى اتضح من بعد ذلك أن قيمة (t_{50}) التى تعبر عن معدل اختفاء ٥٠ ٪ من المركب، كانت فى حالة الكلورفلوآزيورون (Chlorfluazuron) عبارة عن ٥٠ ساعة بينما كانت ٥ ساعات فقط لمركب الداى فلوبنـزيورن (Diflubenzuron).

أما عن أيض مركب الداى فلوبنـزيورن (Diflubenzuron) فى الحيوانات الفقارية، فقد تم دراسة ذلك على كل من حيوانات الماشية الأغنام والتى تم إعطاؤها جرعات تراوحت ما بين ١٠ إلى ٥٠٠ ملجم/ كجم من وزن الجسم ومن بعد ذلك تم تجميع عينات من البول والبراز وعصارة الصفراء بمعدل كل ٢٤ ساعة، أما عينات اللبن فقد كان تجميعها يتم كل ١٢ ساعة من الأبقار، وهكذا لمدة ٧ أيام. وللتعرف على نوعية النواتج الأيضية الحيوية، فقد كانت تتم عمليات الاستخلاص للعينات بواسطة الإيثيل أسيتات (خلات الإيثيل) وكذلك باستخدام الأسيتونيتريل والهكسان فى حالة استخلاص العينات الدهنية. ومن بعد ذلك، تم إجراء عمليات التنقية والتحليـل والفصل والتعريف للنواتج الأيضية بواسطة الفصل الكروماتوجرافى بالطبقة الرقيقة [Thin Layer Chromatography (TLC)] ذات الاتجاهين (2-dimentional TLC). وفى أثناء عملية الفصل، فقد كان

الوسط المتحرك عبارة عن خليط من البنزين والإيثر بنسبة (٥ : ١) فى الاتجاه الأول، وخليط من الهكسان والإيثيل أسيتات والميثانـول بنسب (٢ : ٢ : ١) فى الاتجاه الثانى.

ولإجراء عملية الإظهار للنواتج الأيضية المفصولة، فقد تم تعريض الألواح إلى جهاز خاص بأشعة (X) لمدة ٤-٧ أيام. بعد ذلك، فإن المناطق التى احتوت على بقع من النواتج الأيضية المشعة، قد تم قشتها وتحديد كميتها من خلال جهاز (Liquid Scintillation Counting) الذى من خلاله تم إجراء المقارنة بين النواتج الأيضية المشعة المفصولة وبين المركبات القياسية التى تم فصلها على نفس الألواح تحت نفس الظروف. وللتأكد من طبيعة وتركيب النواتج الأيضية المفصولة، فقد تم فصل النواتج الأيضية القياسية بعد خلطها بالنواتج الأيضية المشعة وإجراء نفس خطوات العمل سالفة الذكر للتأكد من موافقتها مع نواتج الأيض التى تم فصلها من العينات المختبرة والتى من بعدها تم التعرف على تركيبها الكيميائى باستخدام جهاز مطياف الكتلة (Mass Spectrum).

طبيعة النواتج الأيضية لمركب الداى فلوبنـزيورون والتى تم التعرف على تركيبها الكيميائى هى :

2,6-difluorobenzoic acid

4-chlorophenyl urea

4-chloro-2-hydroxydiflubenzuron

4-chloro-3-hydroxydiflubenzuron

2,6-difluorohippuric acid

N-(4-chlorophenyl)-N' –(2,6-difluoro-3 or 4-hydroxybenzoyl) urea

وبالنسبة لطبيعة إخراج النواتج الأيضية من جسم الثدييات، كانت كالآتى:

فى الصفراء: وجد أن أكثر من ١/ ٣ الجرعة من المركب الأصلى (Diflubenzuron) قد ظهرت فى عينات الصفراء إلا أنه قد ظهرت معها نفس النواتج الأيضية التى تم التعرف عليها من عينات البول. وفى البراز، فقد تم الحصول على ٨ نواتج أيضية فى حالة الأبقار و ٦ نواتج أيضية من عينات براز الأغنام، إلا أن أكثر الكميات الموجودة كانت على هيئة المركب الأصلى (Unmetabolised diflubenzuron). أما فى اللبن، فقد ظهرت كميات ضئيلة



للغاية من النواتج الأيضية ولكن الذى كان ظاهراً بشكل واضح هو المركب الأصلى. وعموماً، فقد أمكن التعرف على عدد ٢ من النواتج الأيضية وهما:

2,6-difluorohydroxydiflubenzuron

2,6-difluorobenzamide

وقد كان كل منهما يشكل حوالى ١٢ ٪ من كمية النواتج الأيضية التى تم الكشف عنها فى عينات اللبن المأخوذة من الأبقار.

الانهيار الضوئى والميكروسومى والبيئى لمركب الداى فلوبنـزيورون

هناك العديد من التفاعلات التى يتعرض لها المركب حتى يتم تدهوره بفعل العديد من العوامل مثل الانهيار الضوئى والبيئى والميكروسومى وذلك كما هو موضح بالشكل (٣ ـ ٢٨).

شكل (٣-٢٨): يوضح المسارات المختلفة التى يسلكها مركب الداى فلوبنـزيورون نتيجة لانهياره الضوئى والميكروسومى والبيئى (نقلاً عن Aizawa, 1982).

من هذا الشكل يتضح أن بداية التدهور للمركب تبدأ بحدوث انقسام للروابط (N-1) و (C-2) ليكون الناتج هو (2,6-difluorobenzamide) و (4-chloroformanilide). أيضاً يحدث انقسام للروابط الموجودة عند (N-1) و (C-1) ليكون الناتج هو مركب (2, 6-difluorobenzoic acid) و(4-chlorophenylurea). بالنسبة لمركب (2, 6-difluorobenzamide) فيحدث له تحلل إلى (2, 6-difluorobenzoic acid). أما كل من (4-chloroformanilide) و (4-chlorophenylurea) فيحدث لهما تدهور ليتحولان إلى (4-chloroaniline) الذى يحدث له أستلة (دخول مجموعة أسيتيل) وميثلة (دخول مجموعة ميثيل) من خلال الوسط البيولوجى.

سمية مركبات البنـزويل فينيل يوريا

هناك العديد من العوامل التى جعلت سمية تلك المجموعة من المركبات على الثدييات قليلة مقارنة بغيرها من المبيدات. من هذه العوامل، حداثة تلك المجموعة من المركبات نسبياً فى مجال مكافحة الآفات ومن ثم قلة معدلات استخدامها بالمقارنة بالمركبات الفوسفورية العضوية أو الكرباماتية أو حتى البيريثرويدية. أيضاً، فإنه تبعاً لصفة تخصص مركبات تلك المجموعة من حيث القضاء على الآفات المستهدفة من خلال تداخلها مع أماكن فعل موجودة بالحشرات (الكيتين) وهى غير الموجودة بالثدييات، فإن هذه العوامل فى مجملها جعلت سمية مثل تلك المركبات على الثدييات قليلة إلى حد كبير. بناءً على ذلك، فسوف يتم استعراض ما تم جمعه من معلومات عن سمية أشهر مركبات تلك المجموعة وهو الديميلين ليكون دليلاً يمكن الاسترشاد به عن ما يمكن توقعه من هذه المركبات من حيث التأثير السام على الثدييات بما فى ذلك الإنسان نفسه.

بالنسبة للسمية الحادة لمركب الديميلين، فهى سمية منخفضة حيث قدرت قيمة الجرعة المميتة النصفية الحادة عن طريق الفم على الفئران بحوالى ٤٦٤٠ ملجم/ كجم (Acute oral LD_{50} = 4640 mg/kg) ، بينما الجرعة المميتة النصفية الحادة عن طريق الجلد على الفئران بأكثر من ١٠٠٠٠ ملجم/ كجم (Rat Dermal LD_{50} more than 10000 mg/kg). أما بالنسبة للدراسات البحثية عن السمية المزمنة لهذا المركب، فقد تبين أن الديميلين يسبب

بعض التغيرات فى دم القطط التى تعرضت لفترات زمنية طويلة وكانت تلك التغيرات تتركز على إحداث بعض التغيرات فى أحد مشتقات الهيموجلوبين وهو الذى يُطلق عليه الميثيموجلوبين (methemoglobin).

من جهة أخرى، فقد تبين أن تعرض بعض الطيور الداجنة مثل الديوك الرومى لفترة ٩٠ يوماً للديميلين المخلوط بغذائها قد تسبب ذلك فى انخفاض مستويات هرمون التيستوستيرون (testosterone) بعد ٤٢ يوماً من التعرض، إلا أن ذلك التأثير لم يلاحظ فى الدجاج. ومن حيث التأثيرات السلبية للمركب على النواحى التناسلية، فقد تبين أنه ليس للديميلين أية تأثيرات غير مرغوبة وذلك بعد تعرض مجموعة من إناث الفئران للمركب لفترة جيل كامل لجرعات عالية من المركب من خلال التغذية.

أما التأثيرات الأخرى مثل القدرة على إحداث التشوهات، فلم يتم إثبات أن الديميلين قد أحدث مثل تلك التأثيرات خاصة بعد تعرض أمهات الفئران والأرانب الحوامل للمركب بجرعات تتراوح ما بين ١ إلى ٤ ملجم/ كجم عند اليوم السادس والثامن عشر من الحمل ومن ثم فلم يلاحظ وجود أية عيوب خلقية على المواليد الناتجة. ومن حيث التأثيرات الطفرية، فإنه بعد إجراء العديد من الاختبارات المكثفة للمركب على الخلايا الثديية والبكتريا، فلم يتم إظهار أية تأثيرات طفرية للديميلين. أما من حيث التأثيرات المسرطنة، فإنه بعد تعرض الفئران من خلال التغذية لفترة عامين لجرعات منخفضة ومتوسطة فلم يؤدى ذلك إلى ظهور أية أورام أو أضرار متمثلة فى صورة معدلات نمو غير طبيعية الأمر الذى استنتج منه أن الديميلين مركب غير مسرطن للإنسان. وبالنسبة لسمية المركب على الأعضاء، فقد تبين أن تعرض الفئران لفترة عامان قد أدت إلى حدوث إستطالة بالطحال والكبد، الأمر الذى إستنتج من خلاله إمكانية أن المركب من الممكن أن يكون مصدر خطورة على الإنسان من حيث تأثيراته السلبية على تلك الأعضاء. وبالنسبة لطبيعة تخلص الجسم منه، فقد أثبتت إحدى الدراسات أن الدجاج يمكنه التخلص من الجرعة المعطاة بالكامل فى خلال ١٣ يوماً مع بقاء بعض من المتبقيات فى البيض والدهون.

وفيما يتعلق بالتأثيرات البيئية، فإن ذلك المركب لم يثبت أية تأثيرات سامة على الطيور

البرية، بينما كان قليل السمية على بعض الأسماك مثل (bluegill sunfish)، (rainbow trout) ، (saltwater minnow) و (channel catfish) حيث كانت قيم التركيز المميت النصفى بعد التعرض لفترة ٩٦ ساعة كانت كالآتى: ٦٦٠، ٢٤٠، ٢٥٥ و ١٨٠ جزءاً فى المليون على التوالى. (Dost *et al.*, 1985).

وعلى أية حال، فقد تكون هناك تأثيرات سامة لمركبات أخرى حديثة تابعة لنفس المجموعة. لذلك، فإنه لا يجب الاعتماد الكلى على النتائج الدالة على انخفاض سمية مركب الديميلين للحكم على مركب آخرى له ميكانيكية فعل مشابهة وإنما كان الهدف الأساسى من ذلك التقديم هو الإشارة إلى قلة سمية هذه المجموعة من المركبات على الثدييات بالمقارنة بالمجاميع الأخرى من المبيدات سالفة الذكر.

المبيدات الحشرية من الأصل النباتى Botanical Insecticides

منذ زمن بعيد وقد ظهر العديد من المواد الطبيعية ذات الأصل النباتى والتى قد تم استخدامها لمكافحة الآفات الحشرية. وفى الحقيقة، فقد لوحظ أن تلك المواد تراوحت ما بين كونها مواد شديدة السمية (لكل من الأنواع المستهدفة وغير المستهدفة) مثل النيكوتين إلى مواد أخرى غير ضارة نسبياً مثل جذور نبات الدريس. ومن الغريب حقاً، أنه على الرغم من العدد الكبير لمستحضرات المبيدات الحشرية المخلقة بالأسواق، إلا أنه مازال يتم إجراء الصفقات على شراء المادتين سالفتا الذكر من خلال اعتبارهما من المبيدات الحشرية الفعالة.

١ـ النيكوتين Nicotine

تم استخدام النيكوتين لأول مرة عام ١٧٦٣ وذلك على أساس كونه مبيداً حشرياً يعمل بالملامسة ومن خلال المعدة وأيضاً كمادة مدخنة على هيئة نيكوتين قلويدى أو ملح كبريتات أو على هيئة أى مشتقات أخرى. وعلى المستوى التجارى، فإن النيكوتين يتم استخلاصه من أوراق نبات التبغ من النوع (*Nicotiana tabacum*) وأيضاً من النوع (*Nicotiana rostica*) وذلك عن طريق معاملة أوراق النبات بمادة قلوية ثم بإجراء التقطير البخارى للمستخلص أو يتم الاستخلاص باستخدام البنـزين أو الترايكلوروإيثيلين أو

الداى إيثيل إيثر. والنيكوتين فى حد ذاته يُشكل حوالى ٩٧ ٪ من المحتوى القلويدى للتبغ التجارى ويتواجد فى الأسواق تحت اسم الورق الأسود ٤٠ (Black leaf 40) على هيئة محلول مائى للملح الكبريتى للنيكوتين وتكون نسبة النيكوتين به ٤٠ ٪.

والنيكوتين فى حد ذاته يتواجد على هيئة مشابهات، كما تختلف درجة السمية تبعاً لنوع المشابه. فعلى سبيل المثال، تبلغ درجة السمية للمشابه الضوئى اليسارى عشرة أضعاف المشابه اليمينى وذلك بسبب مقدرة المشابة الأكثر سمية على التطابق والانجذاب لسطح المستقبل الحيوى. وعموماً، فإنه يمكن توضيح التركيب العام للنيكوتين من خلال الشكل (٣-٢٩).

H_2 H_2 H H_2 N N CH_3

α-Nicotine

H_2 H_2 H H_2 N N CH_3

β-Nicotine

شكل (٣-٢٩): يبين التركيب العام لمركبات النيكوتين (ألفا وبيتا).

إضافة إلى ما سبق، فقد وجد بمستخلص النيكوتين الطبيعى مركبات قلويدية أخرى ذات تأثيرات سامة وذلك نظراً لتركيبها الكيميائى المشابه لتركيب النيكوتين ومن تلك المركبات: النورنيكوتين (Nor-nicotine)، الأناباسين (Anabasine)، النيكوتايرين (Nicotyrine) والميتانيكوتين (Metanicotine). وفى الحقيقة، فإن سمية تلك المركبات لوحظ أنها أقل من سمية النيكوتين.

أما عن سمية النيكوتين ، فقد وصلت قيمة الجرعة النصفية القاتلة الحادة عن طريق الفم (acute oral LD_{50}) فى الفئران إلى ما بين ٥٠ إلى ٦٠ ملجم/ كجم. وعن حركياته، فهو قابل للامتصاص من خلال الجلد، لذلك، فإن أى تلامس بمحاليل النيكوتين يجب أن يعقبه الغسيل الفورى. ومن خلال القصص الروائية وخبرات الأفراد الذين كانوا يقومون بعمليات الرش لهذه المادة على هيئة مبيدات حشرية بالمجال الزراعى، فقد أجمعت معظم

الآراء على حقيقة أن النيكوتين يُشابه فعل الأسيتيل كولين عند جميع المناطق المحتوية على العقد العصبية التى تشتمل على الاشتباكات العصبية وكذلك عند أماكن اتصال العضلات بالأعصاب، مما ينتج عنه عدة أعراض تشمل التحزمات العضلية، التشنجات وقد يصل الأمر إلى الموت الناتج عن شلل عضلات التنفس نتيجة إيقاف عمل مناطق اتصال العضلات بالأعصاب. لذلك، فإن وظائفه كمبيد حشرى تكون مشابهة إلى حد كبير لما يحدث من إيقاف عمل مناطق الاشتباك العصبى المتصلة بالأعصاب الحركية فى الحشرات. وعموماً، فإن مركبات النيكوتين وجد أنها قابلة للأيض الحيوى بالكبد إلى العديد من النواتج الأيضية القابلة للإخراج من الجسم من خلال البول وذلك على هيئة العديد من النواتج الأيضية المشتقة من الناتج الأيضى كوتينين (cotinine).

٣ ـ الروتينويدات Rotenoids

الروتينويدات عبارة عن مركبات شديدة الفاعلية فى مكافحة الحشرات وقد أمكن استخلاصها بالمذيبات وذلك من عدة مصادر نباتية أهمها كان نبات الدريس *(Derris eliptica)* بجنوب شرق آسيا حيث تتركز المادة الفعالة فى منطقة الجذور لتصل نسبتها إلى ٤٠ ٪ وكذلك من نبات *(Lonchocarpus utilis)* أو من نبات *(L. urucu)* بأمريكا الجنوبية. ومن تلك النباتات، فقد أمكن استخلاص عدد ستة مركبات من إسترات الروتينويد الطبيعية وإعادة بلورتها. من جهة أخرى، فقد أمكن استخدام الروتينون كسم بالملامسة أو كسم مَعدى لمكافحة العديد من الآفات الحشرية. وعلى أية حال، فهو غير ثابت فى الضوء أو الحرارة، ومن ثم، فإنه يفقد معظم سميته بعد فترة من ٢ إلى ٣ أيام أثناء الصيف. وعن طبيعة تركيبه الكيميائى، فإن ذلك يمكن توضيحه من خلال الشكل (٣-٣٠).

OCH_3, CH_3O, O, O, O, O, CH_2, CH_3

شكل (٣-٣٠): يوضح التركيب العام للروتينون.

والروتينون سام جداً للسمك، لذلك، فقد كان استخدامه الرئيسى للأفراد فى مواطنه الأصلية كان ينحصر على مدار القرون الماضية على استخدامه فى صيد الأسماك وذلك نظراً لما يُسببه من شلل بالأسماك. وبالنسبة لسميته على الثدييات، فهى تختلف بشدة فيما بين الأنواع المعرضة له وطريقة تناوله ونوع المستحضر. وعموماً، فإن الروتينون المتبلور له قيمه جرعة نصفية قاتلة حادة عن طريق الفم (Acute oral LD_{50}) تقدر بحوالى ٦٠، ١٣٢ و ٣٠٠٠ ملجم/ كجم لخنازير غينيا، الفئران والأرانب على التوالى (Matsumura, 1985). من جهة أخرى، فإنه بسبب أن سمية مساحيق الدريس تتفوق على ما يكافئها من محتواها من الروتينون، فإن ذلك معناه بوضوح أن هناك إسترات أخرى فى التحضيرات الخام والتى يكون لها درجة معنوية من النشاط البيولوجى.

وعموماً، فإنه فى حالات التسمم الحاد بالحيوانات بهذه المركبات يُلاحظ حدوث إثارة وتزايد فى التنفس، يتبعه هبوط بالتنفس، تخلج، تشنجات وموت بسبب وقف التنفس (Shimkin and Andersn, 1936). وفى حقيقة الأمر، فإن الفعل التخديرى على الأعصاب يرجع فى أساسه إلى قدرة الروتينون على إيقاف سلسلة النقل الإلكترونى فى الميتوكوندريا عن طريق تثبيط الأكسدة المتصلة بالمرافق الإنزيمى ($NADH_2$) مما ينعكس على هيئة إيقاف للتوصيل العصبى (O'Brien, 1967; Corbett, 1974). وعلى الرغم من التأثيرات السامة التى أحدثتها مركبات الروتينون على الحيوانات، إلا أنه نادر ما حدثت حالات تسمم للإنسان. وعن أعراض التسمم المزمن على الحيوانات، فقد لوحظ أن الروتينون يتسبب فى إحداث تعفن لخلايا الكبد وحدوث تنكرز (necrosis) فى المنطقة الوسطية لفصوص الكبد وذلك وجد أنه راجع لتدخل الروتينون فى تخليق جزيئات الطاقة [Adenosine triphosphate, (ATP)] التى ترتبط بعملية الأكسدة والاختزال كما يتسبب الروتينون فى تثبيط إنزيمات (Succinic oxidase, Succinic dehydrogenase, Glutamic dehydrogenase) وأيضاً يؤثر على إنزيم (Cytochrome oxidase) مما تكون نتيجته منع انفراد الأكسجين كمحصلة التأثير على عملية الفسفرة التأكسدية. وعموماً، فقد أمكن تقدير واستنتاج الجرعة الفمية المميتة للإنسان الذى يُقدر وزنه بحوالى ٧٠ كجم بأنها تتراوح ما بين

١٠ إلى ١٠٠ جرام.

وعلى أية حال، فقد أمكن استخدام الروتينون بالمعاملة السطحية لعلاج حالات الإصابة بقمل الرأس وكذلك لحالات الجرب والطفيليات الخارجية الأخرى، إلا أن الروتينون عند استخدامه على هيئة مسحوق تعفير قد تسبب فى حدوث تهيجات بالعين (حيث إنه يُسبب إلتهابات شديدة فى الملتحمة) وأيضاً فإنه يسبب بعض الإلتهابات الجلدية نتيجة الملامسة، أما بالنسبة للجزء العلوى من الجهاز التنفسى، فهو يسبب التهابات فى الأنف وفى الحنجرة وكذلك للبلعوم.

٣ ـ النيم والمنتجات الطبيعية الاخرى

على الرغم من أن المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى قد أخذت مكانة مهمة فيها بين المواد التى تقوم بحماية النبات، إلا أنه منذ الخمسينات والستينات قد تم استبدالها فى معظم الدول الصناعية بالمبيدات الحشرية المخلقة. من بعد ذلك، قد تم اكتشاف التأثيرات البيئية الضارة والآثار السلبية للمبيدات الحشرية المخلقة خاصة تلك التى يعتمد فعلها على إحداث التسمم العصبى للحشرات، الأمر الذى جعل المنظمات الحكومية تهتم بل وتلح على ضرورة الاهتمام باستخدام المنتجات النباتية فى مجال مكافحة الآفات. وعلى الرغم من ذلك الاهتمام الكبير بهذه المنتجات، إلا أن المتاح منها مازال محدوداً على المستوى التجارى خاصة فى أمريكا الشمالية وأوروبا.

وحتى عهد قريب، فما زالت المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى تتبع عدة مصادر محدودة مثل نباتات البيريثرم والروتينون والدخان والكاسيا والريانيا والسابادیلا، إلا أن كلاً من نباتات البيريثرم والروتينون يرجع تاريخ صناعتها واستخدامها إلى أكثر من ١٥٠ عاماً مضى. وبينما احتلت مجموعة المبيدات البيريثرينية المخلقة مكانة كبيرة فى مجال مكافحة الآفات كوسيلة فعالة، إلا أن البيريثرم الطبيعى (المستخرج من أزهار نباتات الكريزانثيمم *Chrysanthemum cinerariefolium*) مازال محتفظاً بمكانته التسويقية على المستوى التجارى والتى تشتمل على المنتجات البديلة المستخدمة فى مكافحة الآفات. أما بالنسبة للروتينون (وهو منتج طبيعى مستخلص من جذور نباتات الدِرِس *Derris elliptica* التابع

للبقوليات)، فما زال يستخدم ولكن على نطاق ضيق فى مكافحة الحشرات ولكنه الآن يُستخدم كمبيد تجارى للأسماك (Piscicide).

وفيما يتعلق بنباتات الدخان، فقد كانت تمثل المصدر الثالث للمبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى، وكما ذُكر من قبل، فإن المادة المستخلصة من هذه النباتات والتى يرجع إليها الفعل السام هى مادة النيكوتين والتى يتم استخلاصها من نباتات الدخان (*Nicotiana tabacum*)، إلا أن استخدامها كان محدوداً للغاية. وبالنسبة للمواد الأخرى الطبيعية مثل الكاسيا المستخرجة من نباتات (*Quassia amara*)، مادة الريانيا (المستخرجة من نباتات *Ryania speciosa*) ومادة السابادیلا (المستخرجة من نباتات *Schoenocaulon officianale*) فما زال استخدامهم على المستوي التجارى محدوداً للغاية.

بناءً على ما سبق، فقد يتبادر سؤال هام، وهو: ما هو السبب من وراء قلة استخدام المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى ؟. وبإجراء البحث من وراء هذه الحقيقة، فقد تبين أن السبب الأساسى يرجع إلى أنه أثناء عملية البحث والاستكشاف عن فاعلية هذه المبيدات، كان الإعتماد الأساسى فى عملية البحث الاستكشاف والغربلة عن فاعلية هذه المواد الجديدة كان معتمداً ومتركزاً على ملاحظة إحداث هذه المواد لفعل سام بصورة حادة (إحداث الموت) على الحشرات المستخدمة فى هذه الاختبارات. لذلك، كان هذا هو السبب من وراء قلة المنتجات الطبيعية التى تم اكتشافها، حيث إن قديماً كان الباحثون يعتمدون على استخدام معدلات الموت كمقياس لمدى كفاءة المواد الطبيعية المختبرة حيث كان من المعتقد آنذاك أن هذه المواد ستكون ذات كفاءة إبادية فورية. وبالفعل، فقد كان هذا هو الخطأ من وراء قلة عدد المركبات الطبيعية، ومن ثم فقد تم إجراء التصحيح للمفهوم اللازم لتقييم هذه المواد وذلك من حيث ضرورة أن لا تكون السمية الحادة وإحداث الموت للحشرات هو المقياس الوحيد للتقييم وإنما يجب اتخاذ مقاييس أخرى مثل منع الآفة الحشرية من التغذية أو تثبيطها من أداء نشاطها الطبيعى أو منعها من وضع بيضها أو حدوث تشوهات غير عكسية للحشرات المختبرة.

وحديثاً، فإنه بناءً على هذه المقاييس الجديدة، فقد أمكن الكشف عن مبيدات حشرية

جديدة من أصل نباتى وهى عبارة عن منتجات النييم والتى يتم استخراجها من شجر النييم بالهند (*Azadirachta indica*). ذلك النبات هو فى الأساس مصدر مادة النييم ذات الكفاءة البيولوجية التى ترجع إلى وجود المادة الفعالة للينيم والمعروفة باسم الأزاديراكتين (Azadirachtin) فى مكافحة الآفات الحشرية والتى من خلالها قد حدث تغيير فى المفاهيم الأساسية الخاصة بتأثير المنتجات الطبيعية على الحشرات. وعلى الرغم من أن مادة النييم تعتمد فى فعلها على كونها أحد منظمات النمو الحشرية، إلا أنها مادة وجد أن لها تأثيراً فى تعديل وتغيير السلوك الحشرى من خلال منع الآفة الحشرية عن التغذية أو وضع البيض (Schmutter, 1995, a).

علاوة على ذلك، فقد لوحظ أن النييم قليل السمية على الفقاريات وتأثيراته خفيفة على الأعداء الحيوية (Lowery and Isman, 1995) والملقحات (Naumann and Isman, 1996)، هذا علاوة على سرعة تدهوره فى البيئة، بناءً عليه فقد تم اعتبار النييم هو المثال الذى يُحتذى به كنموذج لاكتشاف مبيدات حشرية جديدة من أصل نباتى تكون طريقة فعلها غير معتمدة على إحداث السمية العصبية (non-neurotoxic) (Isman, 1994).

وعلى الرغم من جميع هذه المميزات لمادة النييم أو لغيرها فى مكافحة الآفات وقلة الثبات البيئى وانخفاض السمية على الثدييات والأعداء الحيوية، إلا أنه من غير المعقول أن نتوقع أن تحل هذه المواد محل المبيدات الحشرية المخلقة بصورة كاملة ولكن يجب أن يكون من المتوقع أن يحدث انخفاض معنوي فى معدلات استهلاك المبيدات المخلقة ومن ثم تقليل مخاطر التلوث البيئى وسلبياته الناشئة منه.

المراحل التى يجب اتباعها عند اكتشاف مبيدات حشرية نباتية الأصل:

هناك العديد من الخصائص التى يجب أن تتوافر فى النباتات التى سيتم اختيارها كمصدر للمبيد الحشرى الجديد، تلك الخصائص والتى أشار إليها العالم (Isman, 1995)، وجد أنه يجب الإلمام والالتزام بها وذلك حتى تكون المواد المستخلصة من هذه النباتات مؤهلة للنجاح فى المجال التطبيقى وعلى المستوى. فعلى سبيل المثال، وجد أن النييم ذا كفاءة إبادية عند مستوى منخفض من التركيزات كما أن فاعليته قد شملت مدى عريضاً

من الآفات الحشرية، وعلى الرغم منذلك، فهو قليل السمية على الأنواع غير المستهدفة كما أنه عديم الثبات البيئى. وعلى الرغم من ذلك، فإن النييم له عيوبه والتى يمكن اعتبارها حواجز أمام اتساع دائرة استخدامه وكذلك لغيره من المبيدات الحشرية نباتية الأصل التى أثبتت كفاءتها كمواد يمكن استخدامها فى المكافحة. تلك العيوب أو الحواجز كما أشار إليها العالم (Isman, 1997) يمكن تلخيصها فيما يلى:

- يجب توافر المصادر الطبيعية (النباتات) بشكل وافر وغزير.
- صعوبة إجراء عمليات المعايرة والتوحيد القياسى والحفاظ على جودة المنتج النهائى.
- صعوبة إجراءات التسجيل بالمنظمات الدولية لإتاحة الاستخدام على المستوى الرسمى.
- هل المادة الطبيعية الجديدة ستكون ذات كفاءة فى مكافحة آفة واحدة أم أكثر من آفة.
- **استمرار الحفاظ على توافر المصادر الطبيعية.**
- النظر إلى إقتصاديات زراعة المصادر الطبيعية وإقتصاديات إستخلاصها بالمقارنة بسعر تكلفة المنتج النهائى.

بناءً على ذلك، فإنه بالنظر إلى فلسفة عمليات الإنتاج وانطباق جميع الشروط السابقة على النبات المستهدف استغلاله وبافتراض إزالة جميع هذه الحواجز، فإنه يجب الأخذ فى الاعتبار أن المستهلك يمكنه أن يتقبل (لحدود معينة) أن يكون المنتج الطبيعى أقل كفاءة ولكن بشرط أن يكون ذلك المنتج الطبيعى آمناً من حيث تأثيراته على الجوانب الصحية والبيئية وغير باهظ التكاليف وأن يكون من السهل الحصول عليه وتطبيقه.

من جهة أخرى، فإنه نظراً لوجود التفاوت فى جودة السلع والمنتجات الزراعية وكذلك تباينها فيما بين المواسم وأماكن زراعتها، فقد لوحظ أن ذلك يؤثر بدوره على طبيعة المكونات النباتية من حيث ما تحتويه من مواد لها صفات الإبادة الحشرية التى تنتجها هذه النباتات. بمعنى آخر، فعلى الرغم من أن صفة التباين الكيميائى تعتبر ظاهرة طبيعية، إلا أنه يجب أن تكون تلك المواد محتفظة بصفاتها الإبادية. وفى حالة النييم، فقد تعددت الدراسات التى اهتمت بتأثير العوامل المتحكمة فى تباين واختلاف محتوى الأزاديراكتين (المادة الفعالة

للنييم) فى بذور أشجار النييم. وإلى الآن، فمازالت هناك ضرورة لتقييم جودة بذور النييم سواءً بالتحليل الكيميائى (الكروماتوجرافى السائل) أو من خلال التقييم الحيوى الذى يسبق عملية الإستخلاص على المستوى التجارى. وفى حقيقة الأمر، فإن السبب من وراء ذلك، هو مشكلة تنوع كميات البذور من حيث جودتها والتى تشمل بذور جيدة وأخرى من نوعيات رديئة، الأمر الذى يؤثر على نقاوة المواد الفعالة التى يتم استخلاصها إلا أنه بتطبيق العديد من القياسات، فإنه يمكن تجنب أو تقليل التباين الكبير فى جودة المادة الخام الأولية.

من جهة أخرى، فقد أمكن استخدام أساليب التكنولوجيا الحيوية فى تحسين نوعية المنتج الذى ترجع إليه الصفة الإبادية وذلك من خلال زراعة الأنسجة النباتة، وهذا ما حدث بالفعل فى حالات إنتاج البيريثرينات من أنسجة نباتات الكريزانثيمم المزروعة (Rajasekaram *et al.*, 1996). أيضاً، فقد أمكن إنتاج الأزاديراكتين (المادة الفعالة للنييم) من معلقات الخلايا المزروعة لأنسجة نبات (Azadirachta) (Morgan *et al.*, 1996). بناءً على ذلك، فقد تبين أن تقنيات زراعة الأنسجة النباتية تقدم العديد من المميزات لإنتاج نواتج أيضية ثانوية التى تتميز بصفاتها الإبادية. فمن ضمن هذه المميزات، كثرة وزيادة معدلات الإنتاج وعدم ارتباط معدل إنتاج الأنسجة النباتية للمواد الفعالة بمواسم زراعية معينة وقلة تكاليف عمليات الاستخلاص وضمان جودة ونقاء المواد الفعالة المنتجة، إلا أن من عيوب هذه الطريقة هو ارتفاع تكلفتها بالمقارنة بحالة تجميع المواد الفعالة من النباتات المزروعة فى الطبيعة.

عمليات الغربلة للفاعلية البيولوجية

فى حقيقة الأمر، نظراً لاتساع دائرة الأنواع الحشرية المستخدمة فى عمليات التقييم الحيوى وكذلك تنوع تقنيات التقييم الحيوى، فقد كان هذا التنوع سبباً فى صعوبة إجراء عمليات المقارنة فيما بين النتائج المتحصل عليها من المعامل المختلفة. فعلى سبيل المثال، بافتراض أن الهدف من عمليات البحث هو اكتشاف وتطوير مبيد حشرى ما لكى يُستخدم لمكافحة الآفات الآكلة للنباتات الزراعية ونباتات الغابات، فإنه من المنطقى أن يتم الاستعانة بأنواع من الآفات الحشرية التى تتغذى على النباتات المراد حمايتها لكى تكون كائناً مستهدفاً

فى عمليات الغربلة. لكن من جهة أخرى، فإذا كانت عمليات الغربلة مقتصرة أو محدودة على نوع واحد من هذه الآفات الحشرية، فسوف تفتقد هذه المادة صلاحيتها من حيث الحكم على كفاءتها تجاه الأنواع الحشرية الأخرى. لذلك، كان لزاماً أن يتم الاستعانة بمجموعة من الأنواع الحشرية المختلفة لإجراء عمليات التقييم الحيوى. بناءً على ذلك، فقد تم الاتفاق على اتباع برنامج نظامى للغربلة وذلك كما هو معمول به فى محطة روثامستيد التجريبية بالمملكة المتحدة (Khambay, 1993) وهيئة البحث والتطوير باليابان (Escubas *et al.*, 1994). أما على المستوى الصناعى، فإنه يتم تجريب عشرة أنواع من الآفات لاختبار المركبات الطبيعية التى تم ترشيحها من حيث كفاءتها الإبادية.

وعلى الرغم من ضرورة تجريب واختبار كفاءة المستخلصات النباتية على أكثر من نوع حشرى، إلا أن القليل من المعامل هى التى تستطيع الحفاظ على أكثر من ثلاثة أنواع من المزارع الحشرية بسبب ارتفاع تكلفة عمليات التربية والتغذية علاوة على العمالة المدربة المطلوبة لهذا العمل. وعموماً، فقد استطاع بعض الباحثين من إجراء عمليات الغربلة للمستخلصات النباتية العديدة وذلك بإستخدام كائن واحد مثل سمك الروبيان البحرى (Brine shrimp) (Alkofahi *et al.*, 1989) أو يرقات الباعوض (Escoubas *et al.*, 1994, Cepleanu *et al.*, 1994) وذلك لأن هذه الأنواع قد أثبتت حساسيتها العالية كدلائل بيولوجية علاوة على تكرارية النتائج المتحصل عليها من استجابتها للمستخلصات النباتية المختبرة وذلك من حيث تأثير تلك المستخلصات على السمية الخلوية لهذه الأنواع ومع ذلك، فقد اتضح أنه ليس من الضرورى أن تكون هذه الأنواع بمثابة وسيلة التنبؤ المثلة للنشاط البيولوجى لهذه المستخلصات تجاه الآفات الزراعية.

ومن الناحية التطبيقية، فإنه فى معظم برامج التقييم الحيوى، يتم اتباع عمليات الغربلة التى تعتمد على استخدام الديدان القارضة لنباتات الدخان [Tobacco cutworm (*Spodoptera litura*)] كأحد الآفات الحشرية على الدخان ومحاصيل الخضر بالمناطق الاستوائية وتحت الإستوائية فى قارة آسيا. أما فيما يتعلق بالمستخلصات النباتية التى أثبتت كفاءتها فى مراحل الغربلة الأولية، فإنه يُعاد اختبارها وتقييمها مرة أخرى كمستخلصات

فعالة ولكن على عدة أنواع حشرية مختلفة والتى تشمل نطاط الأعشاب المهاجر (*Melanoplus sanguinipes*) ومَنّ الخوخ الأخضر (*Myzus persicae*) وسوسة الدقيق الصفراء (*Tenebrio molitor*) وبق حشيشة اللبن (*Oncopeltus fasciatus*).

ومن إجراءات التقييم الحيوى التى تبدأ باستخدام الدودة القارضة، فإنه يتم قياس معدلات النمو اليرقى وقدرة اليرقات حديثة الفقس على البقاء حية وذلك بعد تعرضها للمستخلصات النباتية أو جزء منها أو المركبات النقية المستخلصة من النبات المستهدف حيث تكون ظروف التعريض على درجة حرارة ٢٦°م لمدة عشرة أيام وتكون فيها التغذية على بيئة صناعية. وبالنسبة للمستخلصات النباتية الخام، فيتم غربلتها (اختيار أكفأها) عند تركيز ١٠٠٠ جزء فى المليون منسوبة للوزن الطازج (أى ما يُعادل تركيز ٠,١ ٪)، بينما المركب النقى يتم اختباره عند تركيز ٥٠ جزءاً فى المليون. وبالنسبة للمركبات الفعالة عند هذا المدى من التركيزات، فإنه يتم تقدير قيم التركيز الفعالة الذى يُسبب خفض نمو ٥٠ ٪ من اليرقات (EC_{50}) من خلال تجريب ٤ إلى ٥ تركيزات أقل حتى يمكن الحصول على منحنى يربط العلاقة بين الجرعة والاستجابة. وعموماً، فمن إحدى مميزات التقييم الحيوى المعتمد على النمو اليرقى هو إمكانية كشفه للتأثيرات التى تُحدثها المستخلصات المختبرة على السلوك الحشرى أو على النواحيالفسيولوجية للحشرات المختبرة وهو الذى يدل على مدى واسع من احتمالات طرق الفعل التى تقوم بها هذه المستخلصات.

وفى هذا المجال، فقد قام العديد من الباحثين من اتباع عمليات التقييم الحيوى التى تعتمد على اختبار كفاءة المستخلصات على منع تغذية الحشرات (من خلال اختبارات التغذية الاختيارية أو غير الاختيارية)، إلا أن هذا النوع من التقييم الحيوى لوحظ أنه غير مرغوب نظراً لعدة عيوب يشملها والتى أمكن تفسير عدم قبولها للأسباب الثلاثة التالية:

- الاختلافات فيما بين الأنواع الحشرية من حيث طبيعة تغذيتها، حيث قد يكون للمستخلص النباتى تأثير طارد أكثر منه تأثير فسيولوجى أو إحداث تسمم.
- إن سلوك التغذية فى حقيقته يعتمد على طول فترة التقييم فقط وبالتالى فقد تتأقلم الحشرة بسرعة تناول المستخلص ذي التأثير الطارد.

- إن التأثير الملحوظ من منع التغذية قد يكون ملحوظاً فقط على الغذاء المقدم للحشرات أثناء فترة التقييم تحت الظروف المعملية وهذا غالباً ما يتعارض مع الظروف الحقلية والتى تتطلب إجراء تغطية جيدة ومحكمة لجميع الأجزاء النباتية المراد حمايتها من الإصابات الحشرية.

وعلى الرغم من أن هذا التباين قد حدث فى حالة تقييم الأزاديراكتين المستخلص من النييم، إلا أن هذا المستخلص قد أثبت نجاحه تجاه العديد من الآفات نظراً لتأثيراته الفسيولوجية التى تتميز بها مستخلصات النييم علاوة على تأثيرها كمانعات للتغذية. وبالنسبة للسمية الحادة للمستخلصات النباتية على الحشرات، فإنه يمكن قياسها من خلال تطبيق طرق مختلفة لتعريض الحشرات لها مثل المعاملة القمية المباشرة أو من خلال تعريض الحشرات لمتبقيات المستخلصات بعد رشها على أسطح أو أوعية زجاجية.

إضافة إلى ذلك، فإنه يمكن كذلك، اختبار كفاءة المستخلصات من خلال رشها (بعد تخفيفها بمحاليل كحولية) على نباتات قد سبق إحداث عدوى لها بالحشرات سواءً بطريقة طبيعية أو صناعية. وفى تلك الحالة، فإنه يتم وضع الحشرات على النباتات حديثة المعاملة بالمستخلصات، مما يُستدل منه على فعل هذه المستخلصات على الحشرات من خلال ملامستها بمتبقيات المستخلص المختبر. هذا علاوة على إمكانية تقييم تأثير المستخلص على النبات المعامل نفسه بطريقة مباشرة للتأكد من عدم إحداث تأثيرات سامة للنبات. وهنا فإنه غالباً ما يكون الموت هو المقياس الذى يتم تقييمه بعد مرور ٢٤ أو ٤٨ ساعة. والذى يعيب تلك الطريقة هو اعتمادها على أن المستخلصات المختبرة تكون لها تأثيرات حادة، إما إذا كانت هذه المستخلصات تعتمد على تأثيرات مزمنة فإنه من الصعب معرفة ذلك بهذا الأسلوب من التقييم. فعلى سبيل المثال، المبيدات الحشرية المستخلصة من النييم، غالباً ما تقوم بإحداث موت ليرقات الحشرات حرشفية الأجنحة فى خلال ٤-٧ أيام وحتى إذا ظلت الحشرات على قيد الحياة، فإنها تنقطع عن التغذية بشكل فورى ومن ثم فليس هناك ضرر إضافى يمكن حدوثه للمحصول المعامل بمستخلص النييم. بناءً على هذا، فإذا كان الهدف فعلاً هو اكتشاف وتطوير المبيدات الحشرية النباتية، فيجب أن نتوقع العديد من طرق الفعل

التى لا تكون نتيجتها متمثلة فى صورة موت حاد.

الاستخلاص :

من أهم المبادئ الأساسية فى مجال العمل بالمبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى، هو أنها مركبات متوسطة القطبية ومن ثم، فمن السهل استخلاصها باستخدام الكحولات إلا أن من أهم الاعتبارات التى يجب الاهتمام بها عند اختيار المذيبات هو عنصر التكلفة والأمان (انخفاض نقطة وميضة) وإمكانية إعادة استخدام المذيب مرة أخرى بعد استعادته وتقطيره. وعموماً، فقد يتم اتباع طرق استخلاص حديثة كما هو الحال من استخدام طريقة الاستخلاص بثانى أكسيد الكربون المسال والتى تُسمى (Supercritical Fluid Extraction) بهدف الحصول على المركبات الفعالة للمستخلصات النباتية ذات الفعل الإبادى كما هو الحال من استخلاص البيريثرينات من أزهار نباتات الكريزانثيمم (Sims, 1981).

ومن إحدى التطبيقات العملية، وجد أنه فى حالة النييم، فإن بذوره تحتوى على مواد زيتية تصل إلى ٤٠ ٪ من وزنها، بناءً عليه، فإنه يُفضل أن تكون أول خطوة من الاستخلاص هو إزالة المواد الزيتية من البذور وهذا يحدث إما من خلال عمليات الكبس البارد أو من خلال استخلاص المواد الزيتية بمذيب الهكسان قبل أن يتم البدء فى استخلاص المواد الفعالة للنييم (الأزاديراكتينات Azadirachtins). علاوة على ذلك، فإنه يجب ملاحظة أن زيت النييم نفسه يمكن تنقيته وجعله فى صورة رائقة حيث يمكن استخدامه كمادة وقائية ضد بعض الآفات الثانوية على المحاصيل.

ومع بعض المواد، فقد يمكن استخدام المستخلص الخام مباشرة ولكن بعد إزالة مذيب االإستخلاص وهذا إذا كانت المواد الفعالة تتواجد بتركيزات كافية لإحداث فعلها. وعلى أية حال، فإنه فى معظم الأحوال، عادة ما تحدث عمليات تنقية لهذه المستخلصات من خلال عمليات التوزيع بين سائلين (Liquid-Liquid partition)، وفى النهاية، يجب معرفة أن الهدف الأمثل هو ضرورة تقليل عدد الخطوات المتبعة للحصول على المستخلصات المحتوية على تركيزات مقبولة من المواد الفعالة.

ومن أشهر الأمثلة على تلك الحالة، هو ما حدث عند استخلاص المبيدات الحشرية التابعة لمجموعة الأسيتوجينينات المستخلصة من لحاء أشجار الباوباو [Pawpaw tree (*Asimina triloba*)] (Alkofahi *et al.*, 1989). فقد اتضح من نتائج الفاعلية البيولوجية التى تم قياسها على أساس حدوث السمية على سمك الروبيان البحرى (Brine shrimp) أن سمية المستخلص تزداد بمقدار ٤ أضعاف ونصف إذا ما كان الاستخلاص بواسطة كحول الإيثانول، أما إذا حدث تجزىء وتوزيع للمستخلص باستخدام المذيبات العضوية، فإن الطبقة العضوية لوحظ أنها تزيد من كفاءة المستخلص بمقدار ٤٢ ضعفاً، هذا على الرغم من تساوى درجة النقاوة فى الحالتين، كذلك، فإن المحدد هنا هو التكلفة الاقتصادية اللازمة لإجراء كل خطوة خاصة عند مراحل التصنيع وهذا ما تحدده الأهداف التى من وراء عمليات التنقية.

التوحيد القياسى :

من أجل أن تكون المبيدات الحشرية من الأصل النباتى قابلة للتسجيل والاستخدام فى البلاد الصناعية، فإن المواد التى من المفترض أن تكون فعالة يجب أن تكون محددة ومعروفة بل وأن يكون تركيزها مدوناً على العبوة بشكل يضمن كفاءتها. لذلك، كان من الضرورى الوصول إلى تقنيات قياسية تضمن الحصول على تركيزات ثابتة ونقية من المستخلص النباتى والمفترض احتوائه على المواد ذات الطبيعة الإبادية. ومن أجل معرفة تركيز المواد الفعالة بالمستخلصات النباتية، فهناك العديد من الوسائل والطرق الكروماتوجرافية التى يكون بإمكانها تحديد كمية المكونات التى تحتويها المستخلصات النباتية، إلا أن من أكفأ تلك الوسائل هو طريقة الكروماتوجراف عالى الأداء [High Performance Liquid Chromatography, (HPLC)].

من جهة أخرى، فمن الصعوبات التى تواجه فصل وتحديد المركبات الفعالة بالمستخلصات النباتية هو كثرة عددها وتشابه تركيبها بل وتشابه نشاطها البيولوجى. ولذلك، فغالباً ما يُطلق على مجملها اسم المادة الفعالة وذلك كما هو الحال فى البيريثرينات فى نبات البيريثرم والأزاديراكتين فى النييم. وعموماً، فإن معرفة كمية المواد الفعالة لم يكن مهماً

فقط من أجل عمليات التسجيل للمنتج النهائى (المبيد) وإنما كذلك من أجل تسويقه على المستوى التجارى. فعلى سبيل المثال، فى حالة النييم، فإن محتوى الأزاديراكتين الكلى هو الذى يحدد سعر المستخلص النقى فى صورته النهائية.

ولمزيد من التفاصيل، فقد اتضح أن أنوية بذور النييم تحتوى على ١٢ مشابه للأزاديراكتين (المادة الفعالة)، الأمر الذى جعل العديد من العلماء مثل (Kraus and Rembold, 1995) من دراسة التركيب الكيميائى لهذه المشابهات بل والنشاط البيولوجى لها. وفى الحقيقة، فقد وجدت اختلافات معنوية فيما بين هذه المشابهات من حيث فعلها المانع للتغذية ومن حيث تأثيراتها الفسيولوجية (تسبب إيقاف النمو) إلا أن دراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية قد أثبتت أن الهيكل الكربونى بأكمله هو الذى ترجع إليه صفة التداخل مع فسيولوجية تنظيم النمو بالحشرة. ولكن بمزيد من الأبحاث قد اتضح أن مشابهين فقط من الاثنا عشر مشابه للأزاديراكتين هما اللذان يكونان ٩٩ ٪ من إجمالى المستخلص الفعال. المشابه الأول ويُسمى [Azadirachtin proper, (aza A)] والآخر يُسمى [3-tigloylazadirachtol, (aza B)] وهما يتواجدان بنسبة [٥ , ٢ (aza A)] : ١ (aza B). وقد وجد أن الفعل المانع للتغذية يرجع إلى الأزاديراكتين (aza A) بينما الفعل التداخلى مع تنظيم النمو فى الحشرة يرجع إلى (aza B).

صورة المستحضر النهائى :

لوحظ أن بعض المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى تباع حالياً على هيئة مساحيق جافة، إلا أن هذه الصورة قد تكون غير فعالة بالقدر الكافى بسبب عدم كفاءة وصول المادة الفعالة السامة إلى الآفة المستهدفة وقلة متبقياتها علىالأوراق النباتية المعاملة. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن المركزات القابلة للاستحلاب هى الأكثر استخداماً وطلباً من الناحية الإستهلاكية. وعموماً، فإن معظم المستخلصات النباتية لوحظ أنه من الممكن تحضيرها على هيئة مركزات قابلة للاستحلاب [Emulsifiable Concentrates, (EC)] والسبب من وراء ذلك، هو توسط قطبيتها وقابلية المواد الفعالة فى هذه المستخلصات للذوبان فى المذيبات الكحولية.

من جهة أخرى، فمن عيوب المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى هو شدة حساسيتها للتدهور الضوئى وقابليتها للأكسدة أثناء التخزين، إلا أن من أجل التغلب على هذه العيوب قد أمكن إضافة مواد لها القدرة على امتصاص الآشعة فوق البنفسجية ومضادات الأكسدة للمستحضرات النهائية. ومع ذلك، فهناك بعض المواد الفعالة التى تكون لها درجات من الثبات النسبى بشكل يجعلها جاهزة للاستخدام بدون أية إضافات وذلك كما هو الحال عند استخدامها فى المنازل أو الحدائق.

التطبيقات :

لقد أثبتت الدراسات أن المبيدات الحشرية ذات الأصل النباتى الحديثة تتميز بتنوع طرق فعلها، فعلى سبيل المثال، منها ما يعتمد على إعاقة عمليات الانسلاخ، ومنها ما يؤدى فعله من خلال تثبيط تخليق البروتين أو من خلال تثبيط أنظمة إنزيمية متخصصة. علاوة على ذلك، فمن الممكن أن يكون لمركب واحد عدة طرق فعل مختلفة. فعلى المستوى الحقلى، وجد أن النييم يعمل كمادة واقية للمحصول من خلال فعله التداخلى على تنظيم النمو الحشرى ولكن من جهة أخرى، فإنه يوقف ويمنع الحشرات من التغذية من خلال تأثيره على سلوكيات الحشرة وتأثيره على جهازها العصبى المركزى مما يكون نتيجته طرد الحشرة ومنعها من وضع بيضها وأيضاً التقليل من نشاطها.

وعلى الرغم من أن النييم قد أثبت كفاءته تجاه العديد من أنواع الآفات الحشرية ذات الأهمية الاقتصادية، فإنه مثل باقى المستحضرات النباتية من حيث افتقاده لفعله بالملامسة ومن ثم فتتركز كفاءته على ضرورة ابتلاع الآفة له. بناءً على ذلك، فإنه علاوة على فعله المضاد لهرمونات الآفات المستهدفة، إلا أنه يتسبب فى خفض خصوبة هذه الآفات حتى ولو كانت الجرعات التى تم تطبيقها كانت بمستوى تحت المميتة. وبالتأكيد، فقد تكون مثل هذه التأثيرات غير فورية، إلا أنها تؤدى فى النهاية إلى خفض التعداد الحشرى للآفة.

منتجات النييم بين الأمان والسمية:

منذ التسعينات وقد تزايد الاهتمام العالمى بمدى الأمان والمميزات التى توفرها

المبيدات ذات الأصل النباتى، الأمر الذى أدى إلى زيادة المراحل التجارية والتسويقية لهذه المركبات على نطاق واسع. وقد كان أول منتج تجارى للنييم اسمه (Margosan-O ™) وهو الذى تم إدخاله بالولايات المتحدة الأمريكية منذ عام ١٩٩٠. ذلك المنتج عبارة عن المستخلص الإيثانولى لبذور النييم المطحونة والذى من بعده تم خلطه بمواد مستحلبة ليصل التركيز النهائى للمادة الفعالة (الأزاديراكتين) إلى ٠,٣ ٪ علاوة على أن نسبة زيت النييم بها قد تصل إلى ٢٠ ٪. وقد استمر البيع لذلك المنتج تحت عدة أسماء تجارية مثل (Safer Bio-Neem ™). وبعد مركب (Margosan-O ™)، فقد تبعه العديد من منتجات النييم ولكنها خالية من زيت بذور النييم. تلك المنتجات الخالية من الزيت كانت تحتوى على ٣ ٪ من مادة النييم الفعالة (الأزاديراكتين). ومن الأسماء التجارية لهذا المنتج الخالى من الزيت كان اسم أزاتين (Azatin ™) وهو للإستخدام فى عمليات المكافحة ولكن على المحاصيل غير الغذائية ولكن تم توفير منتج آخر أُطلق عليه اسم (Align ™) وهو يمكن استخدامه على المحاصيل الغذائية.

ومنذ عام ١٩٩٢ بدأت العديد من الشركات فيالهند وكذلك ألمانيا وأستراليا من تحسين وتطوير إنتاجها من مستخلصات بذور النييم خاصة تلك الخالية من زيت النييم وذلك فى صورة جافة والتى تحتوى على ١٠ إلى ٣٠ ٪ من الأزاديراكتين. ومن هذه الصورة الفعالة، أمكن تحضير المركزات القابلة للاستحلاب والتى تحتوى على ٢ إلى ٥ ٪ أزاديراكتين. أيضاً، فقد تمكنت إحدى الشركات من تسويق مبيد حشرى من النييم ولكنه خالى من الزيت، إلا أن نسبة المادة الفعالة به قد وصلت إلى ٤,٥ ٪ أزاديراكتين واسمه التجارى (Neemix 4.5 ™). كذلك، تمكنت إحدى الشركات الألمانية من إنتاج مستحضرات تجارية للنييم تحت اسم (NeemAzal ™) والذى يباع بالفعل الآن فيالهند وهو على وشك أن يحصل على تسجيله فى ألمانيا.

من جهة أخرى، فهناك شجرة قريبة الصلة بشجرة النييم وهى شجرة الأزادَرَخت [Chinaberry tree, (*Melia azedarach*)] والتى وجد أن بذورها تحتوى على مكونات تصلح لكى تكون مبيدات حشرية يمكن تحضيرها لمكافحة الآفات، إلا أن البذور تحتوى

أيضاً على توكسينات المليا (Meliatoxins) والتى لها تأثيرات سامة على الفقاريات (Ascher *et al.*, 1995). وعلى أية حال، فإن لحاء هذه الشجرة وأيضاً لحاء شجرة (*Melia toosendan*) (إحدى سلالات شجرة الأزادَرَخت) وجد أنه يحتوى على مركبات ليمونية ثلاثية التربينات (Limonoid triterpenes) والتى تصلح لإنتاج مبيد حشرى ذي أصل نباتى (Chiu, 1995). هذا المنتج يصنع حالياً فى جمهورية الصين الشعبية حيث يستخدم هناك لمكافحة آفات الفاكهة والخضر والبندق. والمادة الفعالة المدونة على العبوة هى مادة التوسيندانين (toosendanin) وتركيزها يصل إلى ٠,٥ ٪ لكن العبوة التجارية تحتوى أيضاً على تركيز ٠,١ ٪ من أحد المبيدات الحشرية البيريثرويدية المخلقة أو غيرها من المبيدات التقليدية.

وفى إحدى التجارب بالولايات المتحدة الأمريكية التى قامت باستخدام المنتج الصينى (مستخلص اللحاء فقط)، لوحظ أنه محدود الكفاءة عند استخدامه منفرداً، مما اقتُرح من بعده أن المستخلصات الليمونية (Limonoids) تعتمد فى فعلها على كونها مواداً منشطة للكميات القليلة من المبيدات الحشرية المخلقة والتى يتم خلطها فى المستحضرات التجارية لهذه المستخلصات النباتية.

وفيما يتعلق بفاعلية مستخلصات النييم من حيث صلاحية استخدامها آخذين فى الاعتبار العوامل البيئية ودرجة التسمم البيئى بمكوناته من ماء وهواء وتربة وكائنات حية تشمل الإنسان والحيوان، فإن هذا فى مجمله ما أجبر بالمختصين فى مجال مكافحة الآفات إلى الاهتمام بالبحث عن المواد الطبيعية التى يمكنها أن تحل ولو جزئياً محل المبيدات التقليدية من حيث نشاطها فى مكافحة الآفات الحشرية. ومن هنا ظهر الدور الذى يقوم به الأزاديراكتين (المادة الفعالة للنييم) كأحد أنواع منظمات النمو الحشرية التى لها القدرة على مكافحة أكثر من ٣٠٠ نوع من الآفات الحشرية المهمة شاملة بذلك ديدان السيقان، صانعات الأنفاق، المَنّ، الذباب الأبيض وغيرها من الآفات الحشرية (Schmutterer and Singh, 1995).

وعلى أية حال، فإن الأمر الذى أدى إلى زيادة استخدام منتجات النييم هو تأثيراته الطفيفة أو التى تكاد تكون معدومة على كل من الأعداء الحيوية والأنظمة البيئية

(Schmutterer, 1995, b). لذلك، كان الأزاديراكتين من المركبات التى استطاعت دخول الأسواق التجارية بالولايات المتحدة الأمريكية منذ عام ١٩٩٣، كأحد الأدوات المهمة فى وقاية المحاصيل وذلك على الرغم من أن مبيعاته ما زالت أقل من ١ ٪ من إجمالى كمية المبيدات الحشرية المباعة.

واعتماداً على أن مادة الأزاديراكتين هى المادة الفعالة الموجودة فى كل أجزاء شجرة النييم إلا أنها تتركز فى بذور هذه الأشجار، فإن النييم فى حد ذاته عبارة عن أشجار تتميز بكثرة إنتاجها الخضرى، كما يصل ارتفاعها إلى ١٠٠ قدم. وعموماً، فإن هذه الأشجار تنمو أساساً فى المناطق الاستوائية حيث يكون معدل سقوط الأمطار أكثر من ٣٢ بوصة/ عام ولذلك فإن الموطن الأصلى لهذه الشجرة يرجع إلى عدة دول مثل الهند وباكستان وإندونسيا وتايلاند، ومع ذلك، فقد أمكن زراعتها فى مناطق أخرى مثل إستراليا والسودان والسنغال والمملكة العربية السعودية وهايتى والمكسيك ونيكاراجوا وهاواى (Schmutterer, 1995, c). أما عن سبب عدم انتشار زراعة أشجار النييم فى المناطق الأخرى من العالم يرجع إلى عدم تحمله لبرودة الشتاء.

وحالياً، فإن معظم المبيدات الحشرية المصنوعة من مستخلصات النييم يتم إنتاجها فى الهند، إلا أن كميات أقل يتم إنتاجها فى سيريلانكا وأستراليا ونيكاراجوا وتايلاند. وفى الهند بالتحديد، فإن بذور أشجار النييم تتساقط من الأشجار مع بداية الربيع بعد الأمطار الموسمية، حيث يتم تجميع هذه البذور بواسطة العمال الذين يقومون بعد ذلك بتنظيفها وتجفيفها وإحضارها للمراكز التجارية حيث يتم بيعها بالمزاد العلنى. بعد ذلك، يتم نقل البذور إلى حيث يتم تحضيرها واستخلاصها وإنتاج الأزاديراكتين منها على هيئة منتجات جاهزة للبيع والإستخدام. وفى أثناء تلك المرحلة (مرحلة الاستخلاص) يلاحظ أنه يتم استخلاص زيت النييم الذى يتم استخدامه فى صناعة الصابون ومعاجين الأسنان (Larson, 1989).

بناءً على ذلك، فهناك العديد من الدرجات المتفاوتة من منتجات مستخلصات النييم والتى تتراوح ما بين المنتجات الخام الأولية التى تحتوى على الزيت والتى تصل نسبة

الأزاديراكتين بها إلى حوالى ٠,٥ ٪ إلى مستخلصات أخرى عالية النقاوة والتى تصل فيها نسبة الأزاديراكتين بها إلى أكثر من ٢٠ ٪. من جهة أخرى، فإنه نظراً لتعدد واختلاف العمليات التصنيعية التى يتم اتباعها فى إنتاج المبيدات الحشرية المحتوية على النيم، فقد أدى ذلك إلى تضارب أو تناقض البيانات الخاصة بفاعلية ونشاط بل وسمية الأزاديراكتين.

فعلى سبيل المثال، وجد العالمان (Schafer and Jacobson, 1993) أن قيمة الجرعة الحادة الفمية المميتة لـ ٥٠ ٪ (LD_{50}) لزيت النييم تصل إلى أكثر من ١٠٠٠ مل/كجم للطيور السوداء ذات الأجنحة الحمراء. وعلى العكس من ذلك، فقد وجد العالم (Sharma) وآخرون عام ١٩٩٢ (العاملين فى معامل NCR) أن قيمة (LD_{50}) لزيت النييم على الدجاج قد بلغت ٣٩,٩ مل/كجم. كذلك، فقد تبين أن قيمة (LD_{50}) للمنتج التجارى (Margosan-O) كانت أقل من ١٦ مل/كجم على طيور البط البرى (Larson, 1989). أما العالم (Chopra, 1968) فقد وجد أن زيت بذرة النييم قد تسبب فى إحداث حالات من الإسهال والغثيان وشعور عام بعد الراحة عند إعطائه لبعض الأشخاص الآدميين البالغين عن طريق الفم.

علاوة على ذلك، فقد أشار العالم (Sinniah) وآخرون عام ١٩٨٣ إلى وفاة أربعة أطفال حديثى الولادة والتى كانت أعمارهم لا تتجاوز ٤ شهور وذلك بعد إعطائهم ١٢ مل من زيت النييم بهدف علاج ما أصابهم من حالات السعال. وعليالنقيض من ذلك، فالآن وبالتحديد فى الهند، فإن زيت النييم شائع الاستخدام كدواء للفم وأن الجرعات الفمية التى تجاوزت ٦ مل/كجم لم تسبب أى نسبة موت فى إناث الأرانب االبيضاء (Jacobson, 1989).كذلك، فقد لوحظ أن المنتج التجارى (Margosan-O) لم يسبب أى نسبة موت على الفئران التى تغذت على هذا المنتج بمعدل ٥ جرام/كجم (Chopra et al., 1968).

ومن التقارير السابقة، فإن ذلك يُستدل منه على أن كلاً من درجة السمية والتركيب الكيميائى لمستخلصات النيم تتباين بشكل كبير ومعنوى فيما بينها، مما يصعب معه المقارنة بين المستخلصات المختلفة. وعلى الرغم من أنه قد تم تحديد أن الأزاديراكتين هو المادة الفعالة التى ترجع إليها الفاعلية، إلا أن مستخلصات النيم لوحظ إمكانية احتوائها على

العشرات من المواد الأخرى التى تظهر فى هذه المستخلصات، ومن ثم يظهر التباين والاختلاف فى درجة السمية والكفاءة لهذه المستخلصات. أيضاً، فقد تبين أن الأفلاتوكسينات (aflatoxins) فقد تكون أحد الملوثات شديدة السمية التى قد تحتويها مستخلصات النييم، لكن من جهة أخرى، فقد تبين أن المستخلصات قد تحتوى على مركبات أخرى لها صفة الإبادة الحشرية وذلك مثل المركبات النيمينويدات والتى تشمل السالانين (Salannin)، نيمبانديول (nimbandiol)، نيمبين (nimbin)، دى أسيتيل نيمبينبانديول (deacetyl nimbinbandiol). هذا فى مجمله جعل هناك نوعاً من التشويش على إرجاع فاعلية النييم إلى الأزاديراكتين، من ثم، فمازال هناك المزيد من الدراسات التى يجب إجراؤها من أجل تطوير إنتاج المبيدات الحشرية المحتوية على النييم والتى تتميز بقدر كبير من النقاوة والفاعلية نسبة إلى ما تحتويه من مواد فعالة.

وعلى المستوى التجارى، فإنه بسبب ما أثبتته نتائج استخدام مبيدات النييم الحشرية من حيث طريقة فعلها على الحشرات وقلة سميتها على غيرها من الكائنات، فقد أتاحت وكالة حماية البيئة [Environmental Protection Agency, (EPA)] عام ١٩٩٣ السماح باستخدام مركبات الأزاديراكتين على المحاصيل الغذائية بشرط أن يكون تركيز الأزاديراكتين فى حدود ٢٠ جرام/ آكر (٤٠٠٠ م٢). بناءً على ذلك، فقد أمكن استخدام المنتج التجارى (Neemix) (يحتوى على أزاديراكتين بتركيز ٠,٢٥ ٪) على المحاصيل الغذائية من الموالح والخضر فى ولاية فلوريدا لمكافحة صانعات الأنفاق والمَنّ وديدان السيقان. وحالياً، فقد تمت الموافقة على استخدام مبيدات النييم فى كل من المملكة العربية السعودية وتايوان وإسرائيل و شيلى والمكسيك ونيكاراجوا وكوستاريكا والإيكوادور وسويسرا و أستراليا و إندونسيا.

طريقة فعل الأزاديراكتين

إن الأزاديراكتين (كمادة فعالة أولية فى مستخلصات النييم) عبارة عن مركب ليمينويد أو بصفة أكثر تخصصاً فهو عبارة عن مركب تربينى ثلاثى (Tretranor triterpenoid) وهو الذى ترجع إليه الكفاءة كمبيد حشرى. ومن الناحية الكيميائية، فإن التركيب الكيميائى للأزاديراكتين وجد أنه فى غاية التعقيد وذلك كما يوضحه الشكل (٣-٣١). وعموماً، فإنه

لم يمكن تخليقه كيميائياً حتى الآن. وعلى أية حال، فإن للأزاديراكتين العديد من التأثيرات على الحشرات مثل فعله كمنظم نمو للحشرات [Insect Growth Regulator, (IGR)] وطارد للتغذية (Feeding deterrent) كما أن له فعل طارد لوضع البيض (Oviposition deterrent). تلك الأنواع الثلاثة من طرق فعله جعلته يكتسب شهرة واسعة من حيث خصائصه فى مجال مكافحة الآفات إلا أن ما زال العديد من المزارعين لا يعلمون ذلك فى الكثير من دول العالم.

شكل (٣-٣١): التركيب الكيميائى للأزاديراكتين (نقلاً عن Tomlin, 1994).

وعلى الرغم من أن جميع المنتجات التى تحتوى على الأزاديراكتين الذى يتميز بقلة سميته على الثدييات، إلا أن اختلاف طبيعة المواد الحاملة التى تدخل فى صناعة مستحضرات النييم قد جعلت لكل مستحضر تأثيرات سامة تختلف عن التأثيرات التى يُحدثها مستحضر آخر. فعلى سبيل المثال، أوضح العالم (Wan *et al.*, 1996) أن مستحضر الأزاتين (Azatin) والذى استُخدم فيه مادة النفثالين كمادة حاملة كان أكثر سمية على سمك السالمون بمقدار ١٠ أضعاف عن مستحضر النييميكس (Neemix). هذا إضافة إلى أن اختلاف صورة المستحضر تؤدى إلى اختلاف درجة الكفاءة والفاعلية فيما يتعلق بمكافحة الحشرات. فعلى سبيل المثال، فقد أوضحت إحدى الدراسات التى تم إجراؤها على سمية النييم (دراسة السمية تحت المزمنة للأزاديراكتين) أنه بإعطاء مجموعة من الجرعات الكبيرة والتى قد وصلت إلى ١٥٠٠ ملجم/ كجم من مادة الأزاديراكتين تركيز ١٢ ٪ ولمدة ٩٠ يوماً لم ينتج عنها أية علامات للتسمم على الفئران أو حتى أية علامات مرضية و لا حتى أية تغيرات فى قياسات الدم (Raizada *et al.*, 2001).

نواتج التخمر

نظراً لما هو متوقع بأن تكون المنتجات الطبيعية هى المصدر الأساسى بصفة دائمة لاكتشاف مواد جديدة لمكافحة الآفات الحشرية، فقد كان من ضمن هذه المصادر هى نواتج تخمر الكائنات الدقيقة. وعموماً، فقد تم الكشف عن العديد من هذه المنتجات إلا أن من أحدث هذه المواد تلك التى تم اكتشافها وتعريفها باسم الإسبينوسينات (Spinosyns)، والتى تم إنتاجها من عمليات التخمر لعينات التربـة بفعل الكائنات الدقيقة وكذلك منتجات أخرى عرفت باسم الأفيرميكتينات (Avermectins).

أولاً: الإسبينوسينات Spinosyns

اكتشاف الإسبينوسينات

أثناء الثمانينات، قامت المعامل البحثية لشركة لايلى (Lilly Research Laboratories) بتصميم برنامج موسع كان هدفه الأساسى إيجاد منتجات طبيعية جديدة يكون لها الفائدة من حيث استخدامها فى مجال صناعة العقاقير وإنتاج المركبات الحيوية فى مجال الزراعة. بناءً على ذلك، تم تجميع عينات من التربة من جميع أنحاء العالم وتم تخمير هذه العينات وبعدها تمت عمليات الغربلة لنواتج هذه التخمرات باتباع أنظمة التقييم الحيوى. وأثناء تجميع عينات التربة، تم مراعاة أن تكون هذه العينات من الأماكن غير التقليدية بهدف تحسين الفرصة لإيجاد كائنات من نوع جديد. وكان من نظم التقييم الحيوى الذى اتبعته الشركة فى برامج الغربلة هو إستخدام يرقات الباعوض ككائن مستهدف يتم من خلاله الكشف عن فاعلية المواد الناتجة عن التخمرات كمواد لها فعل إبادى لليرقات. وأثناء عمليات الغربلة لنواتج ومستخلصات التخمرات لإحدى عينات التربة [التى كانت تأخذ الرقم الكودى (A83543)] والتى قد تم تجميعها عام ١٩٨٢ من إحدى جزر الكاريبى، وجد أن المواد المستخلصة من نواتج تخمر هذه العينة كان لها نشاط إبادي على يرقات الباعوض (Kirst *et al*., 1992).

والأكثر أهمية من ذلك، هو اكتشاف أن تلك المستخلصات كانت فعالة على إحدى أنواع الديدان القارضة (*Spodoptera eridania*) كأحد الآفات متعددة العوائل النباتية. بناءً على ذلك، فقد أمكن عزل وتعريف الكان الدقيق من هذه العينة من التربة واتضح أنه

يتبع مجموعة الأكتينومايسيتات (actinomycetes)والذى ينتمى إلى جنس (*Saccharopolyspora*) وبعـدها أمكن تعريف هذا الكائن الدقيق كنوع جديد اسمه (*Sacharopolyspora spinosa*) (Mertz and Yao, 1990). واتضح بعدها أن ذلك الكائن يُنتج نوع من المنتجات الجديدة التابعة لعائلة الماكروليدات (Macrolides) (وهى عبارة عن جزيئات تحتوى على لاكتون حلقى كبير الوزن الجزيئى) وهى التى أُطلق عليها بعد ذلك اسم الإسبينوسينات (Spinosyns) (Spark *et al*., 1995).

التركيب الكيميائى للإسبينوسينات

تم استخدام العديد من طرق التحليل لمعرفة التركيب الكيميائى والفراغى للإسبينوسينات وحيث أن هذه المنتجات لها عدة مشتقات، فقد اتضح أن أكثرهـم فاعلية هو المشتق إسبينوسين (A). ومن خلال استخدام مطياف الكتلة (Mass spectrometry) ، وجهاز الرنين المغناطيسى وتحليل شكل البللورات بآشعة إكس والتحليل المائى لسكر الفوروزأمين (forosamine)، اتضح أن الإسبينوسينات تتكون من تركيب حلقى مكون من ١٢ جزءاً عطرياً كجزء من النظام الحلقى الرباعى النادر حيث من خلاله يتم التصاق نوعين مختلفين من السكريات (Kirst *el al*., 1991) وذلك كما هو مبين بالشكل (٣-٣٢).

شكل (٣-٣٢): يوضح التركيب العام للإسبينوسينات (نقلاً عن Sparks *et al*., 1999).

ومن هذه الشكل يتضح أن الإسبينوسينات تتكون من سكر أمينى (فوروزأمين Forosamine) وسكر متعادل (2’-3’-4’-tri-*O*-methylrhamnose). وهذا فى حد ذاته

يُثبت أن الإسبينوسينات عبارة عن مجموعة منفصلة أو مستقلة عن المركبات العطرية الأخرى مثل الأريثرومايسين (A) (erythromycin) التى تتكون من ١٤ حلقة عطرية، والتيلوسين (tylosin) والإسبيرامايسين (sipramycin) وعائلة الأفيرميكتين-الميلبيمايسين (avermectin-milbemycin) والإيكاروجامايسين (ikarugamycin) وهى مركبات حلقية لا تحتوى على سكريات وذلك كما يتضح من تركيبها العام الذى يوضحه الشكل (٣_٣٣).

Spinosyn A

Avermectin B 1a

Erythromycin A

Spiramycin I

Ikarugamycin

شكل (٣-٣٣): يوضح تركيب سبينوسين (A) والمركبات الأخرى ذات التركيب الحلقى الكبير (نقلاً عن Sparks *et al.*, 1999).

ولقد كان الإسبينوسين (A) هو أول الإسبينوسينات التى أمكن عزلها وتحديدها من سوائل التخمر الناتجة عن الكائن الدقيق (*Sacharopolyspora spinosa*). وباستمرار الفحوصات والاختبارات تبين أن المصدر الرئيسى لسلالة (*Sacharopolyspora spinosa*) (النوع البرى WT) قد أمكنها إنتاج عديد من مشابهات أو مشتقات الإسبينوسينات والتى أمكن إعطاؤها رموزاً كودية تبدأ من (A) وحتى (J) (وذلك نظراً لاختلافها عن بعضها من حيث طبيعة الإستبدالات) وذلك كما هو مبين فى الجدول (٣_١١).

جدول (٣-١١): التراكيب والمصادر والفاعلية البيولوجية للإسبينوسينات ومقارنتها بالإسبينوسين (A) وكذلك الحشرات المختارة لقياس الفاعلية البيولوجية.

	R1	R2	R21	R16	R6	R2'	R3'	R4'	TBW LC_{50} (ppm)	TSSM LC_{50} (ppm)
Spinosyns from wild Type										
A	Me	Me	Et	Me	H	OMe	OMe	OMe	0.3	0.9
B	H	Me	Et	Me	H	OMe	OMe	OMe	0.4	0.4
C	H	H	Et	Me	H	OMe	OMe	OMe	0.8	8.4
D	Me	Me	Et	Me	Me	OMe	OMe	OMe	0.8	2.9
E	Me	Me	Me	Me	H	OMe	OMe	OMe	4.6	> 50
F	Me	Me	Et	H	H	OMe	OMe	OMe	4.5	16
G	Me	Me	Et	Me	H	OMe	OMe	OMe	7.1	-
H	Me	Me	Et	Me	H	OH	OMe	OMe	5.7	95
J	Me	Me	Et	Me	H	OMe	OH	OMe	> 80	63
Spinosyns from H Mutant: non functional 2'-*O*-methyltransferase										
H	Me	Me	Et	Me	H	OH	OMe	OMe	5.7	95
Q	Me	Me	Et	Me	Me	OH	OMe	OMe	0.5	14
R	H	Me	Et	Me	H	OH	OMe	OMe	14.5	-
S	Me	Me	Me	Me	H	OH	OMe	OMe	53	114
T	Me	Me	Et	Me	H	OH	OH	OMe	> 64	-
Spinosyns from J Mutant: non functional 3'-*O*-methyltransferase										
J	Me	Me	Et	Me	H	OMe	OH	OMe	> 80	63
L	Me	Me	Et	Me	Me	OMe	OH	OMe	26	67
M	H	Me	Et	Me	H	OMe	OH	OMe	22.6	-
N	H	Me	Et	Me	Me	OMe	OH	OMe	40	> 50

تابع جدول (٣-١١)

Spinosyns from K Mutant: non functional 4'-*O*-methyltransferase										
K	**Me**	**Me**	**Et**	**Me**	**H**	**OMe**	**OMe**	OH	**3.5**	**1.0**
O	**Me**	**Me**	**Et**	**Me**	Me	**OMe**	**OMe**	OH	**1.4**	**0.4**
Y	**Me**	**Me**	Me	**Me**	**H**	**OMe**	**OMe**	OH	**20**	-
Spinosyns from H and J Mutants: non functional 2' or 3 -*O*-methyltransferase in combination with sinefungin										
U	**Me**	**Me**	**Et**	**Me**	**H**	OH	**OMe**	OH	**22**	**> 50**
V	**Me**	**Me**	**Et**	**Me**	Me	OH	**OMe**	OH	**17**	-
P	**Me**	**Me**	**Et**	**Me**	**H**	**OMe**	OH	OH	**> 64**	-
W	**Me**	**Me**	**Et**	**Me**	Me	**OMe**	OH	OH	**> 64**	-
Cypermethrin									**0.61**	-

TBW: Tobacco Budworm, TSSM: Two spotted spider mite.

Source: Sparks *et al.*, 1999

وبالمقارنة بالمشابه سبينوسين (A)، فإن باقى الإسبينوسينات (من B وحتى J) لوحظ أنها تختلف عن النوع (A) من حيث طبيعة الاستبدالات على مجموعة الأمينو الخاصة بسكر الفوروزأمين وعلى أماكن محددة من الحلقة العطرية الرباعية وكذلك على سكر (-'4-'3-'2 tri-*O*-methylrhamnose). ونظراً إلى أن السلالة البرية من الكائن الدقيق المنتج لهذه المنتجات، لها القدرة على إنتاج خليط من الإسبينوسينات، إلا أن من أوائل هذه المشابهات هو المنتج (A) و (D) والذى أُطلق على ذلك المخلوط الذى يجمعهما اسم سبينوساد (Spinosad) أو الاسم التجارى (® Tracer). وبعدها أنتجت شركة (Dow) للعلوم الزراعية منتجاً تحت اسم (® Naturalyte). وعموماً، فقد أمكن تسجيل المنتج سبينوساد بالوكالة الأمريكية لحماية البيئة (U.S. EPA) ولذلك أمكن استخدامه على القطن فى عام ١٩٩٧. وكما سبق الإشارة إليه سابقاً، فإن المشابه سبينوسين (A) هو الأكثر فاعلية ضد يرقات دودة براعم الدخان ويليه فى الكفاءة المشابه سبينوسين (D).

وبالإضافة إلى الإسبينوسينات التى تنتجها السلالة البرية (WT)، فهناك أيضاً سبينوسينات أخرى أمكن تعريفها نتيجة أنها منتجة من سلالات أخرى أمكن إحداث طفرات بها. وفى حقيقة الأمر، فإن السبب من وراء إحداث طفرات بالسلالة البرية، هو قلة الكميات التى تنتجها هذه السلالة من هذه المركبات، لذلك فقد تم تصميم برنامج لتحسين صفات السلالة من أجل زيادة الكمية المنتجة من الإسبينوسينات. ومن إحدى خطط هذا

البرنامج هو تحديد أحد السلالات من أجل استنباط عدة سلالات أخرى من خلال إحداث الطفرات الوراثية عن طريق استخدام إنزيمات نقل مجموعة الميثيل من عدة مواقع استبدالية (2'-and/or 3'-and/or 4'-*O*-methyltransferases). وبسبب أن هذه الطفرات كانت غير قادرة على إدخال مجموعة ميثيل على مجاميع الهيدروكسيل فى السكر (2'-3'-4'-tri-*O*-methylrhamnose)، فقد كانت النتيجة هو إنتاج العديد من الإسبينوسينات المختلفة والتى لا تنتجها السلالة البرية (Sparks *et al*., 1996).

وعموماً، فإن الإسبينوسينات التى أمكن عزلها عن منتجات السلالات المُطَفّرة شملت الإسبينوسينات (H, Q, R, S, T, J, L, M, N, K, O, Y). بعد ذلك، أمكن إحداث عمليات ميثلة (إدخال مجاميع ميثيل) على السكر رامنوز (rhamnose) وذلك بإضافة مادة سينفونجين (Sinfungin) والتى يمكنها إيقاف عمل إنزيم (4-*O*-methyltransferase) أثناء عملية تخمر السلالة البرية (WT). وعندما أمكن تطبيق هذه المادة (سينفونجين Sinfungin) على السلالات المُطَفّرة التى تنتج سبينوسينات (H, J)، أمكنه إنتاج سبينوسينات مختلفة وجديدة والتى أُطلق عليها الرموز (P, U, V, W).

وعلى أية حال، فإن الاختلاف فيما بين أنواع هذه الإسبينوسينات يتركز على عدة عوامل منها:

- درجة الميثلة (إدخال مجاميع الميثيل) على مجموعة الأمينو الخاصة بسكر الفوروزأمين.
- وجود أو غياب مجاميع ميثيل على سكر الرامنوز (rhamnose).
- وجود أو غياب مجاميع الميثيل على ذرات الكربون فى الأوضاع (6, 16, 21) المتعلقين بالنظام الحلقى الرباعى.

أما عن الخصائص الطبيعية للإسبينوسينات فقد أمكن نشرها فى البحث العلمى الذى قام به العالم (DeAmics *et al*., 1997).

فاعلية الإسبينوسينات ضد الآفات الحشرية

لوحظ أن سبينوسين (A) فعال على العديد من أنواع الآفات الحشرية خاصة التابعة لرتبة حرشفية الأجنحة مثل دودة براعم الدخان (*Heliothis virescens*) دودة لوز القطن (*Helicoverpa zea*)، دودة اللوز الأمريكية (*Heliothis armigera*)، الديدان القارضة

مثل (*Spodoptera exigua*)، دودة ورق القطن (*Spodoptera littoralis*) ، الفراشة ذات الظهر الماسى (*Plutella xylostella*) وثاقبات ساق الأرز (*Chilo suppressalis*). إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ فاعلية تلك المواد ضد العديد من الآفات الحشرية التابعة لثنائية الأجنحة والتربس والبراغيث وغشائية الأجنحة. أما بالنسبة لغمدية الأجنحة، فإن الفاعلية تتفاوت تبعاً لنوع الحشرة. ومن خلال برامج الغربلة، فقد اتضح أن هذه المواد تكون فعالة ضد حشرات حرشفية الأجنحة فى حدود من التركيز تصل إلى ٤٠٠ جزء فى المليون. هذا علاوة على فاعليتها على الأكاروس والصراصير، إلا أنها غير فعالة على المن أو النيماتودا وذلك كما هو مبين فى الجدول (٣-١٢).

جدول (٣-١٢): فاعلية مشابهات الإسبينوسينات على العديد من الآفات الحشرية.

Spinosyn	TBW	BAW	CPH	TSSM
A	+	+	+	+
B	+	+	+	+
C	+	+	+	+
D	+	+	+	+
E	+	+	+	-
F	+	+	+	-
H	+	+	+	-
J	+	+	+	-
K	+	+	+	+
L	+	+	+	-
M	+	+	+	-
N	+	+	+	-
O	+	+	+	+
P	+	-	nt	-
Q	+	+	+	-
R	-	-	nt	+
S	+	+	nt	-
T	+	-	nt	-
U	+	+	nt	-
V	+	nt	nt	nt
W	+	-	nt	+
Y	+	+	nt	-

+: > 80 % mortality at 400 ppm, --: < 80 % mortality at 400 ppm,

nt: not tested. TBW: Tobacco budworm (*H. virescens*), BAW: Beet armyworm (*Spodoptera exigua*), CPH: Corn plant hopper (*Peregrinus maidis*), TSSM: Two-spotted spider mite (*T. urticae*).

Source: Sparks *et al.*, 1999

إضافة إلى ما سبق، فقد اتضح من برامج التقييم الحيوى باستخدام المعاملة القمية أن سبينوسين (A) أكثر فاعلية بصورة كبيرة عن المركبات الفوسفورية العضوية والكرباميت والسيكلودايين، بينما يشابه فى فاعليته المبيدات الحشرية البيريثرويدية المخلقة مثل السيبرمثرين (Cypermethrin) وذلك كما هو مبين فى الجدول (٣-١٣).

جدول (٣-١٣): السمية الحادة للإسبينوسين وبعض المركبات الأخرى على الحشرات (ميكروجرام/ جم) والثدييات (ملجم/ كجم).

Compound	*H. virescens* LD_{50}	Rat Oral LD_{50}	VSR
Spinosyns			
Spinosyn A	1.28-2.25	3783-5000	1681-3906
DDT and Pyrethroids			
DDT	52-152	87	0.9-2.8
Permethrin	1.33-2.79	> 4000	> 1434-3008
Fenvalerate	0.870-1.89	451	239-1139
Cypermethrin	0.241-1.61	247	153-1025
λ-Cyhalothrin	0.929	56	60
Bifenthrin	1.32	55	42
Cyclodienes			
Endosulfan	73.3	18	0.3
Organophosphates			
Me Parathion	11.6-65.0	9	0.1-0.8
Azinphosmethyl	29.3-33.3	5	0.2
Acephate	74.3	866	11.7
Profenophos	11.0	400	36
Carbamates			
Methomyl	4.33-26.7	17	0.6-3.9
Avermectins			
Abamectin	1.16	10.6-11.3	9.1-9.7
Emamectin	0.10	70	700

VSR: Vertebrate selectivity ratio (Source: Sparks *et al.*, 1999)

طريقة إحداث الفعل

أظهرت الدراسات الكهروفسيولوجية أن سبينوسين (A) يعمل على الجهاز العصبى المركزى بالحشرة مسبباً به زيادة فى نشاطه الذاتى مما يؤدى إلى انقباضات عضلية لا إرادية وارتعاشات (Salgado *et al.*, 1997). ذلك التزايد فى الإثارة العصبية يكون راجعاً إلى

الإطالة فى استجابة مستقبلات الأسيتيل كولين نتيجة ثبات درجة نشاط مستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتينية. إضافة إلى ذلك، فإن الإسبينوسينات يمكنها إحداث تغيرات فى وظيفة جزيئات [γ-amino butyric acid, (GABA)] التى تتحكم فى قنوات الكلوريد. وعلى أية حال، فهناك علاقة أكيدة مابين طبيعة التركيب والفاعلية البيولوجية لمشابهات أو مشتقات الإسبينوسينات. فقد لوحظ أن أية تغيرات طفيفة فى تركيب هذه المواد وجد أنه يؤدى إلى تغيرات فى فاعليتها تجاه بعض الآفات مثل (*H. virescens*). فقد وجد أن وجود أو غياب مجاميع الميثيل [المرتبطة بالنيتروجين (*N*-methyl)] على مجموعة الأمينو بسكر الفوروزأمين (سبينوسين B و C) أو مجموعة الميثيل عند ذرة الكربون رقم ٦ (سبينوسين D) تغير من النشاط البيولوجى. كما أن فقدان مجموعة الميثيل من على ذرة الكربون (٢١ أو ١٦) الخاصين بالحلقة الرباعية (سبينوسين E و F)، فإن ذلك يقلل من فاعليتها. ومع ذلك، فمن أكثر صور التغير فى الفاعلية ذلك الخاص بفقدان مجاميع الميثيل المرتبطة بالأكسجين (*O*-methyl) على حلقة سكر (rhamnose) بمقدار يصل إلى عدة أضعاف من نقص الفاعلية.

الجانب البيئى وسمية الإسبينوسينات

إن ما تم ملاحظته من مستويات النشاط الإبادى للحشرات بفعل المركبات البيريثرويدية هو نفس ماتم تسجيله بالنسبة للإسبينوسين (A) والإسبينوساد والذى لوحظ أنهما على الرغم من فاعليتهما الشديدة على الآفات، إلا أنهما ذوى أمان نسبى للعديد من الحشرات النافعة. فعلى سبيل المثال، وجد أن الإسبينوساد أقل سمية من مبيد السيبرمثرين (Cypermethrin) وذلك على حشرات نحل العسل وطفيل الذبابة البيضاء (قيم التركيز المميت النصفى بعد ٢٤ ساعة كان = ١١,٥ و ٢٩,١ جزء فى المليون) بينما كانت سمية السيبرمثرين أعلى حيث قدرت قيم التركيز المميت النصفى بعد ٢٤ ساعة بحوالى ١,٢ و ١,٩ جزء فى المليون.

أما بالنسبة لتأثير الإسبينوسينات على حشرات نصفية الأجنحة وغمدية الأجنحة وشبكية الأجنحة فقد تبين أن سبينوساد غير سام للحشرات النافعة التابعة لهذه الرتب الحشرية عند مستويات عالية من الجرعات المختبرة والتى تجاوز فيها التركيز المميت النصفى بعد ٢٤ ساعة إلى أكثر من ٢٠٠ جزء فى المليون، وهذا عكس السيبرمثرين الذى كانت

سميته عالية حيث قدرت تركيزاته المميتة النصفية بعد ٢٤ ساعة بحوالى ٠,٨ جزء فى المليون.

وهكذا، فإن سبينوساد أثبت أنه له درجة كبيرة من الاختيارية للتمييز بين الآفات الحشرية والحشرات النافعة، مما يجعله بمثابة وسيلة جذابة يمكن تطبيقها فى برامج المكافحة المتكاملة التى يكون هدفها هو الحفاظ على تعداد كبير من الحشرات النافعة بهدف الوصول إلى مستوى جيد من مكافحة الآفات وخفض مستوى خطورة الآفات الثانوية. إضافة إلى ذلك، فنظراً إلى أنه منتج طبيعى، فإنه غير ضار بالبيئة.

علاوة على ذلك، فقد أثبتت الدراسات التوكسيكولوجية (دراسات التسمم على الثدييات والطيور والأنواع المائية) أن سبينوساد ذا سمية منخفضة نسبياً مقارنة بالعديد من المواد الأخرى المستخدمة فى مكافحة الآفات الحشرية وذلك كما هو مبين فى الجدول (٣ ـ ١٤).

جدول (٣-١٤): قيم سمية سبينوسين (A) (مادة فعالة) ومقارنتها بسمية بعض المواد المختارة والمستخدمة فى مكافحة الآفات الحشرية (مادة فعالة) وذلك على العديد من حيوانات التجارب.

Test	LD_{50}				
	Spinosyn A	Abame-ctin	Cyperme-thrin	Fipronil	Imidaclo-prid
Rat oral (mg/kg)	3783-5000	10.6-11.3	247	97	450
Rat dermal (mg/kg)	> 2000	-	> 2000	> 2000	> 5000
Rabbit skin irritation	Not irritant	-	Moderate irritant	Not irritant	-
Mallard duck, acute oral (mg/kg)	> 2000	84	> 10.000	> 2150	-
Quail, acute oral (mg/kg)	> 2000	2000	-	11.3	31
Rainbow trout, acute 96 h (mg/L)	30	0.0032	0.025	0.25	-
Carp, acute 96 h (mg/L)	96	0.042	0.0016	0.43	-
Daphnia magna, 48 h (mg/L)	96	0.00034	0.0013	0.19	> 32

(Source: Sparks *et al.*, 1999)

ومن إحدى المظاهر التى من خلالها يتم الحكم على اختيارية المركب بصورة كمية فيما بين الحشرات المستهدفة والأنواع غير المستهدفة (الثدييات)، فإن ذلك يتم حسابه من خلال مايُطلق عليه اسم دليل العلاج (therapeutic index) والذى يتم حسابه على أساس نسبة الإختيارية للفقاريات [Vertebrate Selectivity Ratio, (VSR)] والتى يمكن حسابها من المعادلة التالية:

نسبة الاختيارية للفقاريات = قيمة الجرعة المميتة النصفية الحادة بالملجم/ كجم ÷ قيمة الجرعة المميتة النصفية فى الحشرات بالميكروجرام/ جم

فعلى سبيل المثال، قد تبين أن ذلك الدليل فى حالة المبيدات الحشرية القديمة مثل الميثيل باراثيون و (EPN) لهما درجة سمية عالية للثدييات بينما كانت سميتهما متوسطة للحشرات المستهدفة ولذلك كانت قيمة الدليل العلاجى أكبر من ١. وبالعكس، فقد تبين أن قيمة هذا الدليل فى حالة المبيدات الحشرية البيريثرويدية المخلقة مثل البيرمثرين (permethrin) والفينفاليرات (fenvalerate) والسيبرمثرين (cypermethrin) قد تجاوزت ١٠٠ وذلك كما يوضحه الجدول (٣-١٣). لذلك، فإن قيمة الدليل العلاجى للإسبينوسين (A) وسبينوساد قد تراوحت ما بين ١٦٨١ إلى ٣٩٠٦ وهذه القيم اتضح أنها من أفضل ما تم التوصل إليه إلى الآن وهذا فى مجمله ما يؤكد على الأمان العالى للإسبينوسين وسبينوساد على الثدييات وذلك على الرغم من شدة فاعليتهما على الحشرات المستهدفة.

ثانياً: الافيرميكتينات AVERMECTINS

تم وصف الأفيرميكتينات على أنها مجموعة جديدة من المركبات التى أمكن عزلها من التخمرات التى أحدثتها أحد أنواع البكتريا الموجودة بالتربة والتى تُسمى (*Streptomycis avermitilis*) (Hayes and Laws, 1990). والمركبات المعزولة من تلك التخمرات وجد أن لها ثمانية مشابهات، جميعها لها صفة طرد ديدان الأمعاء بالإضافة إلى فاعليتها كمبيدات حشرية. ومن الناحية الكيميائية، فهى مركبات حلقية خماسية تتبع مجموعة اللاكتونات. أما عن تركيبها الفراغى، فتم الوصول لمعرفته من خلال استخدام مطياف

الكتلة (Mass spectrum) وجهاز الرنين المغناطيسى (NMR) والكربون المُعَلم (^{14}C) وآشعة إكس (X) للتعرف على شكلها البلّورى.

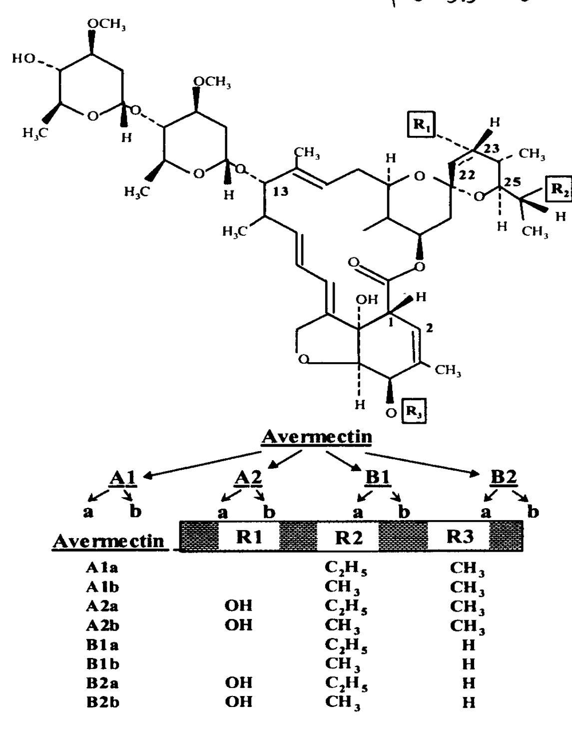
اكتشاف الإفيرميكتينات

يرجع أصل اكتشاف الأفيرميكتينات إلى ما حدث خلال العمل الروتينى الخاص بتقييم كفاءة المركبات فى معهد كيتاساتو (Kitasato) بمدينة إيتو (Ito) باليابان، حيث لاحظ العاملون آنذاك أن نواتج تخمر إحدى عينات التربة كان له تأثيرات على طرد الديدان النيماتودية من أمعاء فئران التجارب المعملية. بعدها قام العاملون بهذا المعهد بإرسال عينة من الكائنات الدقيقة التابعة لمجموعة Actinomycetes التى تم عزلها عن عينات التربة إلى معمل أبحاث (Dohm) بالولايات المتحدة الأمريكية بهدف إجراء برامج الغربلة اللازمة والمزيد من الأبحاث على ذلك الكائن الدقيق. وكانت النتيجة هو ما تم اكتشافه من أن المستخلص الخام من هذا الكائن لوحظ أن له قدرة عالية على أن يعمل كمبيد حشرى ضد خنفساء الدقيق المتشابهة (*Tribolium confusum*) وكذلك ضد يرقات نغف الأغنام (*Lucilia cuprina*).

بناءً على ذلك، أمكن فصل وتنقية الجزء الفعال من مستخلص تخمر ذلك الكائن الدقيق باستخدام المذيبات العضوية ومن ثم إجراء عمليات التنقية بهدف تحضيره للحقن فى جهاز الكروماتوجرافى السائل عالى الأداء [High Performance Liquid Chromatography, (HPLC)] والذى تم الاستدلال من نتائجه على مدى تقارب المجاميع الكيميائية المكونة لذلك المستخلص. وعموماً، فقد تم إطلاق اسم الأفيرميكتينات على تلك المركبات التى تم عزلها من المستخلص على أساس اسم مزرعة البكتريا (*Streptomycis avermitilis*) والتى أنتجت تلك المركبات.

وعن التركيب الكيميائى لهذه المجموعة من المركبات، فقد اتضح أنها مركبات حلقية كبيرة ومتفرعة وتتبع مجموعة اللاكتونات المحتوية على أماكن عديدة للاستبدال والذى من خلاله تتكون المشتقات المختلفة للإفيرميكتينات. ولسهولة تفهم كل من التركيب الأساسى للإفيرميكتينات وكذلك طبيعة مشتقاتها المختلفة الناتجة عن الاستبدالات المختلفة على تركيبها الأساسى، فإن هذه المجموعة بما تشمله من مشتقات أمكن تقسيمها إلى ٤ وحدات كبيرة و٨ وحدات أصغر والتى أمكن تقسيمها بأسلوب مبسط كما يوضحه الشكل

(٣ ـ ٣٤). ويتضح من ذلك الشكل أن التركيب الكيميائى للإفيرميكتين، ينحصر فى عدد من حلقات اللاكتون المتصلة ببعضها فى نظام ملتوٍ والتى من خلالها يلاحظ أن مجاميع الميثوكسى ترتبط بالحلقات فى الوضع (*cis*). إضافة إلى ذلك، فإن الأفيرميكتين يحتوى على وحدتين متماثلتين من السكر (α-L-oleandrose) واللتان ترتبطان بباقى التركيب الكيميائى للجزىء من خلال ذرة الكربون رقم ١٣.



Avermectin	R1	R2	R3
A1a		C_2H_5	CH_3
A1b		CH_3	CH_3
A2a	OH	C_2H_5	CH_3
A2b	OH	CH_3	CH_3
B1a		C_2H_5	H
B1b		CH_3	H
B2a	OH	C_2H_5	H
B2b	OH	CH_3	H

Where R_1 is absent, the bouble bond (=) is present. Both sugars are α-L-oleandrose.

شكل (٣-٣٤): التركيب العام للإفيرميكتينات.

وعن التحولات الداخلية لمكونات الأفيرميكتين، فقد وجد أن المنتج الطبيعى للإفيرميكتين يتحول إلى أفيرميكتين (B1) وهو الجزء الأكثر فاعلية من الناحية البيولوجية. ومن جهة أخرى، فحيث إن الأفيرميكتينات مكونة من ١٦ حلقة لاكتون، فإن ذلك يشابة إلى حد كبير التركيب الكيميائى لمجموعة الميلبيسينات (Milbemycins)، إلا أن دراسات التحليل الكيميائى قد أثبتت أن من إحدى أوجه الاختلاف بين الميلبيمايسين والأفيرميكتين هو غياب جزىء السكر الموجود على ذرة الكربون رقم ١٣ . كذلك حدوث تشبع عند الرابطة الموجودة بين ذرتى الكربون ٢٢ و ٢٣ لمركبات الميلبيمايسين. أيضاً، مع الميلبيمايسين توجد مجموعة ميثيل و إيثيل متصلة بذرة الكربون رقم ٢٥، أما فى حالة الأفيرميكتين، توجد مجموعة (Sec-butyl) ومجموعة (Isopropyl).

الفاعلية البيولوجية للأفيرميكتين (B1) كمبيد للآفات

لوحظ من خلال عمليات التقييم المعملى والحقلى أن للإفيرميكتينات قدرة عالية على أن تكون وسيلة فعالة لمكافحة الآفات الحشرية التابعة للعديد من الرتب الحشرية والموجودة سواءً بالظروف الحقلية أو بالزراعات المحمية. أيضاً وجد أنها فعالة ضد أكاروسات النبات وأيضاً ضد النيماتودا المتطفلة على النباتات خاصة (نيماتودا تعقد الجذور). وكما سبق الإشارة إليه، فإن الفاعلية البيولوجية للإفيرميكتينات ترجع أساساً إلى المشابه أفيرميكتين (B1) والذى أشارت نتائج الأبحاث إلى كفاءته العالية كمبيد بالملامسة والذى نتج عنه قيم تركيز مميتة لـ ٩٠ ٪ (LC_{90}) على العديد من أنواع أكاروسات النباتات قد تراوحت ما بين ٠,٠٢ إلى ٠,٢٤ جزء فى المليون مما يُشير إلى مقدار الفاعلية الكبيرة لهذا المركب دون سائر المبيدات الأخرى التقليدية الخاصة بمكافحة الأكاروسات. وعموماً، فإنه يمكن توضيح ذلك من خلال الجدول (٣-١٥).

جدول (٣-١٥): الفاعلية البيولوجية للأفيرميكتين (B1) ضد العديد من أنواع الحلم من خلال التأثير بالملامسة للأكاروسات البالغة.

Mites Species	LC_{90} (ppm)
Phyllocoptruta oleivora **(Citrus rust-mite)**	**0.02**
Tetranychus urticae **(Two-spotted spider mite)**	**0.03**
Tetranychus turkestani **(Strawberry mite)**	**0.08**
Panonychus ulmi **(European red mite)**	**0.04**
Polyphagotarsonemus latus **(Broad mite)**	**0.03**
Panonychus citri **(Citrus red mite)**	**0.24**

أيضاً، فقد وجد أن للأفيرميكتين (B1) فاعلية كبيرة ضد العديد من الآفات الحشرية وذلك من خلال الدراسات الخاصة بتقدير وتقييم المتبقيات من هذا المركب على الأوراق، حيث كانت قيم التركيز المميتة لـ ٩٠ ٪ (LC_{90}) تتراوح ما بين ٠,٠٢ إلى ٦ أجزاء فى المليون وذلك كما هو مبين بالجدول (٣-١٦).

جدول (٣-١٦): الفاعلية البيولوجية للأفيرميكتين (B1) ضد العديد من أنواع الحشرات من التقييم الحيوى لمتبقيات المركب على الأوراق المرشوشة.

Insect Species	LC_{90} (ppm)
Leptinotarsa decemeineata **(Clorado potato beetle)**	**0.03**
Manduca sexta **(Tomato hornworm)**	**0.02**
Epilachna varivestis **(Mexican bean beetle)**	**0.20**
Acyrthosiphon pisum **(Pea aphid)**	**0.40**
Trichoplusia ni **(Cabbage looper)**	**1.0**
Heliothis zea (Corn earworm)	**1.5**
Spodoptera eridania **(Southern armyworm)**	**6.0**

بناءً على ذلك، فقد أمكن استخدامه على المستوى التجارى من خلال مستحضراته التى أخذت عدة أسماء مثل أباميكتين (Abamectin)، أفايرم (Affirm) ، أجريميك (Agri-Mek)، أفيد (Avid)، داياميك (Dynamec)، فيرتيميك (Vertimec) وزيفاير (Zephyr). وهى جميعاً مستحضرات تحتوى على خليط من أكثر ٨٠ ٪ من الإفيرميكتين (B1a) وأكثر من ٢٠ ٪ من الإفيرميكتين (B1b) (Meister, 1992). تلك المستحضرات أصبحت تستخدم الآن على المستوى التطبيقى لمكافحة العديد من الآفات الحشرية والأكاروسية على العديد من محاصيل الفاكهة والخضر ونباتات الزينة وفى المنازل لمكافحة حشرة نملة النار (Wislocki, *et al*., 1989).

طريقة إحداث الإفيرميكتين لفعله

لقد أشارت الدراسات العديدة إلى أن الأفيرميكتين (B1) يعمل على إزالة المرحلة الوسطية الخاصة بدور حامض الجاما-أمينوبيوتيريك (جابا) [γ-amino butyric acid, (GABA)] والتى تعمل على تثبيط الجهد العصبى فى منطقة ما بعد الاشتباك العصبى (postsynaptic)، هذا بالإضافة إلى أنه يعمل على إثارة منطقة ما بعد الاشتباك العصبى عند مكان اتصال الأعصاب بالعضلات (neuromascular junctions) فى جراد البحر. وهكذا

يتضح أن الأفيرميكتينات تؤدى فعلها كمبيدات للآفات من خلال تثبيطها لعمليات توصيل الإشارات العصبية عند مناطق إتصال الأعصاب بالعضلات فى مفصليات الأرجل، لكن من جهة أخرى، فقد لوحظ أن ليس للأفيرميكتينات أية تأثيرات على الجهاز العصبى الكولينى (Cholinergic nervous system) (Hayes and Laws, 1990).

التأثيرات السامة للافيرميكتين

السمية الحادة:

لوحظ أن الإفيرميكتينات قليلة السمية على الثدييات (Wislocki, *et al.*, 1989)، إلا أن مستحضراتها الموجودة على هيئة مركزات قابلة للاستحلاب قد تسبب تهيجات من الدرجة المتوسطة بالعين والجلد (Meister, 1992). وعن أعراض التسمم الحاد التى تمت ملاحظتها على حيوانات التجارب كانت متمثلة فى اتساع حدقة العين–حدوث قيئ–تقلصات وتشنجات–غيبوبة وذلك عند مستويات كبيرة جداً من الجرعات حيث تتمكن من النفاذ والمرور من الحاجز الدموى المخى (Blood Brain Barrier). من جهة أخرى، فإن هذه المركبات غير قابلة لإمتصاص من خلال الجلد (فقط أقل من ١ ٪ هى التى تنفذ من الجلد) ومع ذلك فهذه المركبات لا تسبب حساسية للجلد. وقد قدرت الجرعة الحادة المميتة النصفية لفئران التجارب عن طريق الفم (Acute oral LD_{50}) بحوالى ١١ ملجم/ كجم على أساس المادة الفعالة (U.S. Environmental Protection Agency,1990.). أما بالنسبة لسمية المستحضرات التجارية، فقد تبين أن المنتج التجارى أفايرم (Affirm) والمحتوى على ٠,٠١١ ٪ مادة فعالة والمجهز على هيئة طُعم لمكافحة نملة النار كانت سميته على الفئران مقدرة بقيمة الجرعة الحادة المميتة النصفية عن طريق الفم قد تجاوزت ٥٠٠٠ ملجم/ كجم (Meister, 1992). أما المستحضر القابل للاستحلاب للمنتج أباميكتن المحتوى على ١,٨ ٪ مادة فعالة فقد وصلت سميته الحادة على الفئران إلى ٣٠٠ ملجم/ كجم (Acute oral LD_{50}).

السمية المزمنة:

أشارت الدراسات التى تم إجراؤها على الكلاب لمدة عام كامل أو الفئران لمدة عامين أن مستوى الجرعات التى لم تُحدث أى تأثير ملحوظ كانت ٠,٢٥ ملجم/ كجم/ يوم.هذا

بالإضافة إلى عدم وجود أية تغيرات على الأنسجة العصبية أو العضلية عند المعاملة بهذه الجرعات (Lankas and Gordon. 1989).

التأثيرات التشوهية والطفرية المسرطنة:

لم تثبت الدراسات أية نتائج تشير إلى أن الأباميكتين مركباً بسبب التشوهات أو الطفرات أو الأورام السرطانية

(U.S. Environemntal Protection Agency و Lankas and Gordon 1989) 1990

الأيض الحيوى فى الإنسان والحيوانات

أشارت الدراسات على حيوانات التجارب أن المركب الأصلى للأفيرميكتين سريعاً ما تتم إزالته من الجسم فى خلال يومين عن طريق البراز كما تم تقدير فترة بقاء نصف العمر و وجد انها ١,٢ يوم، ولم يتم إثبات خروجه فى اللبن عندما تغذت عليه الماعز لمدة ١٠ أيام (U.S. Environmental Protection Agency,1990.).

التأثيرات البيئية

الأباميكتين غير سام نسبياً على الطيور إلا أنه شديد السمية على الأسماك واللافقاريات المائية (U.S. Environmental Protection Agency. 1990). ومع ذلك، فإن النواتج الأيضية للأباميكتين تكون أقل سبمية عن المركب الأصلى. أيضاً، فإن الأباميكتين شديد السمية على النحل (التركيز المميت النصفى بعد ٢٤ ساعة كان = ٠,٠٠٢ ميكرجرام/ نحلة) (Wislocki, *et al.,* 1989). وعموماً، فإن الأباميكتين لا يذوب فى الماء ولذلك، فهو شديد الارتباط بجزيئات التربة حيث لا يتحرك و لا يكون قابلاً لإرتشاح ومن ثم فهو لا يـلوث المياه الأرضية (Wislocki, *et al.,* 1989, U.S. Environmental Protection Agency, 1990). ومع ذلك، فهو سريع التدهور بالتربة والضوء حيث تصل فترة نصف العمر له فى التربة المشمسة إلى حد أقصى ٢١ ساعة (U.S. Environmental Protection Agency,1990.)، كذلك، فهو سريع الانهيار فى الماء، حيث كانت فترة نصف العمر له فى الماء ٤ أيام بينما فى التربة الرسوبية كانت الفترة ٤ أسابيع (Wislocki, *et al.,*

1989). أخيراً، فإن النباتات لا تمتص الأباميكتين من التربة. إضافة إلى ذلك، فإن المركب سريع التدهور عند وجوده على هيئة طبقة رقيقة على أسطح الأوراق النباتية المرشوشة، حيث قدرت فترة نصف العمر له على الأوراق فى وجود الضوء بحوالى ٦ ساعات (Wislocki, *et al.*, 1989). وعلى أية حال، فإنه للحصول على المزيد من التفاصيل المتعلقة بالتأثيرات البيئية للأفيرميكتينات، فإنه يمكن الرجوع إلى ما نشره العالم (Halley *et al.*, 1993).

مبيدات الحشائش HERBICIDES

إن التعريف العام لمبيد الحشائش، هو أنه عبارة عن أى مركب تكون له القدرة على قتل النباتات أو إحداث ضرر شديد بها وقد يُستخدم لإزالة النباتات النامية أو من أجل قتل أجزاء نباتية (Jager, 1983). وفى الحقيقة، فإن العديد من المركبات الكيميائية التى كانت تستخدم منذ القِدم مثل حمض الكبريتيك، كلورات الصوديوم، ثالث أكسيد الزرنيخ، زرنيخات الصوديوم، الزيوت البترولية، وكذلك مركبات النحاس كانت من الصعب تداولها نتيجة أنها شديدة السمية حيث أنها كانت تفتقد لصفة التخصص أوأنها كانت تسبب سمية نباتية لكل من المحصول والنباتات غير المرغوب فيها خاصة إذا لم يتم استخدامها فى التوقيت المناسب.

وفى نهاية الثلاثينات، فقد بدأت العديد من الدراسات فى البحث عن مواد لها القدرة الاختيارية على تدمير أنواع نباتية معينة وكان العديد من هذه المواد الكيميائية تتميز بأنها أكثر كفاءة وفعالية إلا أنها كانت سامة للثدييات. وعلى أية حال، فهناك القليل من هذه المركبات هى التى كانت تمثل النموذج الكيميائى الأصلى والأولى الذى بناءً عليه بدأت عمليات التطور والتحسين عليها. وعموماً، فإن ملخص ما حدث فى أوائل أيام مبيدات الحشائش وظهورها وتطورها قد أمكن تقديمها بواسطة بعض العلماء من أمثال (Cremlyn, 1978; Kirby, 1980).

وعموماً، فإنه فى الماضى، كانت مبيدات الحشائش من أكثر أقسام مبيدات الآفات سرعة فى التطور والتزايد خاصة من الناحية التجارية وذلك يرجع فى حقيقته إلى مجموعتين من العوامل، المجموعة الأولى، تزايد الاتجاه إلى زراعة المحصول الواحد والذى معه تحدث

مخاطر العدوى بالحشائش وذلك لأن اتباع نظام إراحة الأرض والدورة الزراعية والذى بناءً عليه تتغير أنواع الحشائش لم يكن آنذاك أكثر من موضة لا يتبعها إلا القليل من المزارعين. أما المجموعة الثانية من العوامل فكانت تتمثل فى إدخال الميكنة الزراعية بسبب ارتفاع تكاليف العمالة. لذلك، فقد كان معدل التزايد السنوى لإنتاج مبيدات الحشائش على المستوى العالمى فيما بين ١٩٨٠ و ١٩٨٥كان بنسبة ١,٩ ٪ سنوياً وهذا كان يمثل ضعف معدل التزايد فى المبيدات الحشرية أثناء نفس الفترة (Marquis, 1986). بناءً على ذلك، كانت النتيجة متمثلة فى ظهور ما يُعرف بالامتلاء وتزايد عدد المركبات الكيميائية التى تم ابتكارها والتى أصبحت تتنافس مع المبيدات الحشرية وذلك فى مجمله كان بهدف حماية المحاصيل المرغوب إنتاجها والحصول على أعلى معدل إنتاجى من خلال عمليات الإزالة الاختيارية للأنواع النباتية غير المرغوبة ومن ثم إنخفض معدل التنافس من أجل الغذاء.

وفيما يتعلق بالناحية التقسيمية لمبيدات الحشائش، فقد أمكن تقسيمها بأكثر من طريقة، فقد كانت الطريقة الأولى معتمدة على أساس التركيب الكيميائى، إلا أنه كان تقسيماً غير تنويرياً، وذلك بسبب التداخل بين التأثيرات البيولوجية بين التراكيب الكيميائية المختلفة. الطريقة الثانية من التقسيم كانت على أساس كيف وأين يتم تطبيق هذه المواد، فهناك مبيدات حشائش ما قبل الزراعة (Preplanting herbicides) وهى التى يتم تطبيقها على التربة الزراعية قبل زراعة تقاوى المحصول المراد زراعته. وهناك مبيدات حشائش ما قبل الإنبات (Preemergent herbicides) وهى التى يتم تطبيقها على التربة قبل الوقت المعتاد لظهور بادرات النباتات غير المرغوبة وهناك مبيدات حشائش ما بعد الإنبات (Postemergent herbicides) وهى التى يتم تطبيقها على التربة أو المجموع الخضرى بعد إنبات المحصول والحشائش.

أما علماء الكيمياء الحيوية بالنبات، فقد قاموا بتقسيم مبيدات الحشائش تبعاً لميكانيكية إحداثها للفعل السام فى النباتات وأيضاً، طبقاً لطريقة فعلها حيث قد تكون اختيارية (سامة لبعض الأنواع)، بالملامسة (تُحدث فعلها عند ملامستها للمجموع الخضرى للنبات) أو انتقالية (حيث يتم امتصاصها بواسطة التربة ومن ثم بالمجموع الجذرى أو من خلال المجموع الخضرى ومن ثم تنتقل إلى داخل النبات من خلال الأوعية الخشبية واللحائية).

أيضاً، فقد أمكن تقسيم مبيدات الحشائش تبعاً لقدرتها على إحداث التداخل مع العمليات الكيميائية الحيوية المتخصصة الأساسية واللازمة للنمو الطبيعى والتطور والتفاعلات الداخلية بالشكل الذى ينتج منه حدوث ضرر شديد قد يصل إلى موت النبات. وفى الجدول (٣-١٧)، فقد تم إدراج الميكانيكيات المختلفة التى من خلالها تقوم مبيدات الحشائش بإحداث تأثيراتها البيولوجية مع علاقة ذلك بالاسم الشائع والكيميائى لأقسام مبيدات الحشائش وبعض الأمثلة لكل قسم.

جدول (٣-١٧): ميكانيكيات فعل مبيدات الحشائش.

الميكانيكية	الأقسام الكيميائية
*- تثبيط عملية التخليق الضوئى من خلال إعاقة وإيقاف تفاعلات الضوء وإيقاف النقل الإلكترونى.	مركبات اليوريا، مركبات ٥،٣،١-ثلاثية الأزين، مركبات ١، ٤-ثلاثية الأزين، يوراسيلات، بايريدينات، مركب ٤-هيدروكسى بنزونيتريلات، ن-أريل كرباميت، بعض مركبات الأسيل أنيليدات.
*- تثبيط التنفس من خلال إيقاف النقل الإلكترونى من المرافق الإنزيمى (NADH).أو إيقاف النقل الإلكترونى المزدوج إلى (ADP) لتكوين (ATP).	داى نيتروفينولات، هالوفينولات، أريل أوكسى ألكيل لأحماض الكربوكسيليك.
*- مثيرات أو منبهات للنمو (أوكسينات).	أحماض البنـزويك.
*- مثبطات لانقسام الخلية والأنوية.	ألكيل ن-أريل كرباميت.
*-مثبطات تخليق البروتين.	داى نيتروأنيلين.
*- مثبطات تخليق المركبات الكاروتينية ومثبطات الصبغات الوقائية فى الكلوروبلاست التى تمنع الكلوروفيل من أن يتدمر بتفاعلات الأكسدة.	كلورأسيتاميد، داى فينيل إيثر المحتوى على استبدالات من الأكسجين، هيدرازينات.
*- تثبيط تخليق الليبيدات.	٥-ألكيل، داى ألكيل كربامودايثايوات، أحماض كلوروكربوكسيليك الأليفاتية.
*- ميكانيكيات غير معروفة.	مواد غير عضوية (كبريتات نحاس، حمض كبريتيك، كلورات صوديوم، بورات صوديوم)، مواد عضوية (دايكلوبينيل، كلورثيامد، بنتازون، دايفيناميد، بنـزويل بروبيثيل).

مأخوذ عن (Jager, 1983).

وقد نشأت بعض الادعاءات التى تقول إن ليس لمبيدات الحشائش أية مخاطر على الثدييات معتمدة بذلك على أن طريقة فعل مبيدات الحشائش تكون متركزة على تداخلها بالعمليات الكيميائية الحيوية النباتية وغير الموجودة بالثدييات، ومن ثم فلا توجد أية مخاطر لحدوث تسمم للثدييات بمبيدات الحشائش. ولكن فى الحقيقة، فإنه باستثناء بعض المركبات، فإن مبيدات الحشائش أثبتت أنها قليلة السمية على الثدييات. وعلى أية حال، فإنه يوجد نوع من الجدال حول مبيدات الحشائش من حيث كونها مواد مُطَفِّرة (مُحدثة للطفرات الوراثية) أو مسببة للتشوهات أو مسرطنة وذلك سواءً ذلك يكون راجعاً لمبيدات الحشائش نفسها أو نتيجة إحتواء هذه المبيدات على ملوثات أو نواتج ثانوية أو ما يعرف بالشوائب قد تتواجد على هيئة آثار دقيقة أثناء عمليات التصنيع. وفى الحقيقة، فإن وجود مثل تلك الملوثات قد تم تجاهله بشكل كبير بدون أن نتدارك تأثيراتها السامة التى تسببها والتى تكون فى حقيقتها ذات تأثيرات مختلفة عن تلك التى تمت ملاحظتها مع مبيدات الحشائش.

وطبقاً لمصطلحات السمية العامة، فإنه نظراً إلى أن معظم طرق التعرض لمبيدات الحشائش تكون عن طريق الجلد وبسبب أن هذه المواد تميل إلى كونها أحماض قوية، أمينات، إسترات أو فينولات، لذلك، فهى تسبب هيجاناً للجلد وكذلك طفحاً جلدياً والتهابات جلدية حتى ولو كان التعرض قد حدث للمستحضرات المخففة. وعموماً، فهناك أعداد قليلة من الأفراد هم الذين يعانون من شدة الحساسية نتيجة التعرض والتلامس لبعض المحاليل أو الإيروسولات الضبابية لبعض أنواع مبيدات الحشائش وهذا فى حد ذاته يتضح من خلال بعض الأعراض المتوسطة أو الشديدة من حالات الهرش أو الحكة (أرتيكاريا) والتى ظلت موجودة لفترات تراوحت فيها بين ٥ إلى ١٠ أيام من التعرض للعديد من مبيدات الحشائش.

إضافة إلى ذلك، فهناك بعض الأفراد خاصة الذين يعانون من حساسيتهم الناتجة من تفاعلات أجهزتهم المناعية ومن ثم يعانون من الإلتهابات الجلدية وأزمات الربو نتيجة تعرضهم للعديد من مستحضرات مبيدات الحشائش سواءً من خلال الجلد أو الاستنشاق. وعلى أية حال، فإنه سواءً كانت تلك التأثيرات ناتجة عن وجود تركيب كيميائى معين

متخصص لإحداث مثل تلك التأثيرات أو نتيجة وجود المواد المستحلبة أو المذيبات المشتركة أو ما يُطلق عليها بالمواد الخاملة الموجودة بالمستحضرات، إلا أنه لم يتم إثبات العلاقة الأكيدة بين هذه التأثيرات وبين ما يُسببها.

وعلى الرغم من أن نتائج إختبارات تأثير مبيدات الحشائش على الجلد كانت دائماً تثبت أنها سلبية، إلا أنه من الممكن أن تكون استجابة المرضى مصاحبة لتأثير مهيج غير متخصص نتيجة تأثير المستحضرات وعموماً، فإن العديد من التفاعلات الجلدية والرئوية قد استجابت بشكل معنوى للعلاج بالمواد المضادة للهستامين. وعلى العكس من ذلك، فهناك مبيدات حشائش أخرى وجد أنه من الممكن أن تُحدث مدى من التأثيرات التى تتراوح ما بين الحادة والمزمنة وذلك بعد التعرض إليها. وفيما يلى بعض النماذج من المبيدات الكيميائية للحشائش التى سيتم التركيز عليها من ناحية تأثيراتها السامة التى قد تُحدثها على من يتعرض إليها بصورة ما أو بأخرى.

مركبات الكلوروفينوكسى Chlorophenoxy Compounds

فى أثناء الحرب العالمية الثانية، تم بذل مجهود كبير تجاه تطوير مبيدات حشائش فعالة و واسعة النطاق وذلك فى كل من الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة بهدف زيادة معدلات إنتاج الغذاء وأيضاً لإيجاد مواد كيميائية يمكن استخدامها فى الحرب الدائرة آنذاك (Kirby, 1980). وعموماً، فإن مركبات الكلوروفينوكسى الموضحة فى الشكل (٣-٣٥) وما تشمله من أحماض وأملاح وأمينات وإسترات كانت من أوائل ما تم إنتاجه على المستوى التجارى منذ عام ١٩٤٦. ذلك القسم من مبيدات الحشائش تم الاستمرار فى استخدامه بشكل مكثف وبدون توقف منذ عام ١٩٤٧ فى المجال الزراعى لمكافحة الحشائش الورقية وكذلك للقضاء على النباتات الخشبية المتواجدة على جوانب الطرق والسكك الحديدية كما تم استغلالها فى برامج إنشاء الطرق. وبالنسبة لما يتعلق بالنباتات، فإن هذه المركبات الكيميائية تحاكى فعل الأوكسينات النباتية، حيث إنها تشابه فى تركيبها الهرمونات النباتية (إندول حمض الخليك) المنبه أو المحفز للنمو. وعموماً، فلم يُلاحظ وجود أى نشاط هرمونى لهذه المركبات على الثدييات أو الأنواع الأخرى، أما فيما يتعلق بتأثيراتها السامة على

الأعضاء من خلال حركاتها وتحولاتها الحيوية وإزالتها، فإن ذلك لم يتضح بشكل وافٍ نظراً لعدم التوصل للفهم الصحيح لميكانيكيات إحداثها للفعل السام على الثدييات.

2, 4 - D

2, 4, 5 - T

MCPA

شكل (٣-٣٥): التركيب الجزيئى لأكثر ثلاثة مركبات شيوعاً من مبيدات الحشائش التابعة لحمض الكلوروفينوكسى حامض الخليك:[(2,4-dichlorophenoxyacetic acid, (2,4-D)]، [2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, (2,4,5-T)]، [4-chloro-O-toloxyacetic acid, (MCPA)]. وبالإضافة إلى أملاح الأحماض، فإن كلاً من مشتقات الإسترات والأمينات لهذه المركبات قد تم تسويقها على المستوى التجارى.

وعلى أية حال، فإنه على مدار ٤٢ عاماً، قد أمكن تجميع حجم هائل من نتائج السمية لهذه المركبات على الثدييات وذلك سواءً من الدراسات على الحيوانات أو من خلال حوادث تعرض الإنسان لها (Hayes, 1982; Stevens and Sumner, 1991). ومن الجدير بالذكر أنه أثناء عمليات إعادة التقييم الحديثة للفعل السام لمركب (2,4-D) بغرض إمداد وكالة حماية البيئة الأمريكية بقاعدة بيانات السمية المستحدثة لهذا المركب، فقد اتضح بعد العمل الشاق أنه لم توجد أية تأثيرات سامة بشكل معنوى لم تكن معروفة من قبل عن هذا المركب إلا باستثناء بحث واحد والذى قام به العالم (Mullison, 1986) والذى وجد من خلاله حدوث تكوين ورم من خلايا عصبية نجمية الشكل فى مخ ذكور الفئران من سلالة فيشر ٣٤٤ والتى تعرضت لأعلى جرعات من هذا المركب والتى وصلت إلى ٤٥ ملجم/ كجم/ يوم. وبمراجعة تلك الحالة من التورم، لم يمكن وصف أى علاج لها

(Koestner, 1986; Solleveld *et al.*, 1984). أما عن التسمم الحاد الذى تُحدثه مبيدات حشائش الكلوروفينوكسى فقد تم وصف ذلك بواسطة العالم (Hayes, 1982). وعموماً فقد تراوحت قيم الجرعة النصفية القاتلة الحادة (LD_{50}) فيما بين ٣٠٠ إلى أكثر من ١٠٠٠ ملجم/كجم فى الأنواع المختلفة من الحيوانات والتى من بينها تبين أن الكلاب فقط هى الأكثر حساسية والسبب فى ذلك ربما يرجع إلى صعوبة الإخراج البولى لمثل هذا الحامض العضوى (Gehring *et al.*, 1976).

وعموماً، فقد تبين أن الحيوانات يمكنها أن تتحمل الجرعات المتكررة أثناء التعرض لمبيدات الحشائش التابعة لمجموعة الكلوروفينوكسى عن طريق الفم وذلك بدون ظهور أية علامات معنوية تدل على التسمم وذلك طالما كانت تلك الجرعات أقل من الجرعة السامة عن طريق الفم، وهذا فى حد ذاته مما أمكن الاستدلال منه على أن عدم ظهور التأثيرات السامة قد يكون راجعاً إلى التأثير التراكمى القليل لهذه المركبات على الأعضاء المستهدفة. أما على مستوى الجرعات المسببة للتسمم، فهناك القليل من علامات التسم المتخصصة غير التى تشمل العضلات ومناطق الاتصال العصبى العضلى، تلك الأعراض تم ملاحظتها على الحيوانات والتى كانت على هيئة توتر، تَيَبُّس بالأطراف، ضعف عضلى، تخلج وشلل. أما فى حالة الجرعات الحادة المميتة فى الحيوانات، فقد لوحظ حدوث أضرار بالكبد والكُلى بالإضافة إلى تهيج بالغشاء المخاطى بالقناة الهضمية.

أما فى حالات تسمم الإنسان من خلال الحوادث أو التعرض المهنى لمبيدات الحشائش التابعة لمجموعة الكلوروفينوكسى، فقد قام العالم (Hayes, 1982) بمراجعتها وعرضها. وعموماً، فقد كان معظم المرضى يعانون من الصداع، الدوخة، غثيان، قيئ، آلام بالبطن، إسهال، صعوبة التنفس، ضعف بالعضلات، انقباضات بالحدقة، ضعف عام وإجهاد. ومن الناحية الإكلينيكية، فهناك بعض الدلائل التى تشير إلى حدوث فشل كلوى، ظهور الألبيومين بالبول بشكل مؤقت. أيضاً، هناك القليل من الدلائل التى تشير إلى حدوث تسمم عصبى حيث لوحظ فى حالة واحدة فقط أن هناك انخفاض فى سرعة التوصيل العصبى للأعصاب المحيطية وذلك على أحد العاملين فى مجال تصنيع مركبات (2,4-D; 2,4,5-T)

(Singer *et al.*, 1982).

من جهة أخرى، فهناك مدى عريض من الجرعات التى تسببت فى موت الإنسان من مركب (2,4-D)، إلا أن المتوسط كان يتعدى ٣٠٠ ملجم/ كجم. وقد تم تقدير قيمة الجرعة المطلوبة لإحداث أعراض التسمم ووجد أنها تتراوح ما بين ٥٠ إلى ٦٠ ملجم/ كجم. وفى إحدى حالات التسمم، فقد حدثت الوفاة لشخص كان يزن ٧٥ كجم وذلك بعد ابتلاعه لكمية مقدارها ٦ جرام (٨٠ ملجم/ كجم) على الرغم من أن الجرعة الفعلية كانت أكبر بكثير وذلك حيث إن المريض قد تقيأ (Nielsen *et al.*, 1965). وفى حالة أخرى، فقد كان معدل الابتلاع اليومى لجرعة مقدارها ٥٠٠ ملجم من مركب (2, 4-D) لمدة ٣ أسابيع لم ينتج عنها أية أعراض (Berwick, 1970). وبالنسبة لمجموعة الأعراض الإكلينيكية لأحد المرضى الذين يتناولون حجماً كبيراً من خليط من إسترات البيوتيل لمركب (2, 4-D) و (2, 4, 5-T) قد ظهرت عليه ارتفاع فى درجة حرارة الجسم، زيادة النبض ومعدلات التنفس، انخفاض فى ضغط الدم، حدوث قلوية للدم، زيادة إفراز اللعاب، قلة البول، تركيز الدم، تزايد فى نيتروجين يوريا الدم، وغيبوبة شديدة. وعند تشريح الجثة بعد الوفاة، فقد تبين وجود نزيف داخلى متركز فى بؤر بالمناطق تحت المخاطية، احتقان واستسقاء بالأمعاء مع وجود احتقان بالرئة. كذلك لوحظ وجود مناطق نسيجية ميتة من الطبقة المخاطية للأمعاء والكبد علاوة على ارتشاح للدهون بالكبد.

أيضاً، فقد لوحظ وجود التهابات بالقصبات الهوائية الانتهائية بالرئة مع وجود أضرار كلوية شملت تدهوراً وانحلالاً للأنيبيات الكلوية الملفوفة، إرتشاح للدهون مع وجود مواد بروتينية بالمناطق المكببة (Hayes, 1982). علاوة على ما سبق، فقد جاء بالتقارير الأولية المأخوذة عن ثلاث حالات تسمم للأفراد الذين قد سبق تعرضهم لتركيزات سامة على الجلد أثناء عمليات الرش لمركب (2, 4-D)، أنه قد ظهرت أعراض مرضية على الجهاز العصبى المحيطى (Goldstein *et al.*, 1959). وفى كل حالة، فقد كانت علامات وأعراض التسمم تبدأ ظهورها بعد عدة ساعات من التعرض وتتطور حتى تصل إلى درجة الشعور بالألم، تنميل وشلل. وقد تم تدعيم حالة التشخيص بتحليل الرسم الكهربائى للعضلات.

وعموماً، فإن الشفاء لم يكن كاملاً حتى بعد انقضاء عدة أعوام. وفى إحدى التقارير الحديثة عن حالة انتحار قد تناولت جرعة مركزة من مركب (2, 4-D)، فقد جاء بالتقرير أنه لوحظ وجود تغيرات مورفولوجية بالنسيج العصبى على هيئة انحلال لطبقة الميلين بكل أجزاء المخ مما يتشابه مع الأعراض الحادة الخاصة بتصلب الأنسجة (Dudley and Thapar, 1972).

وفور الحادثة الصناعية التى حدثت فى مصنع مونسانتو بمدينة نيتر بغرب ولاية فيرجينيا فى يوم ٨ مارس عام ١٩٤٩، حينما بدأ تخليق مركب (2, 4, 5-T)، فقد ظهرت مجموعة من الأعراض الحادة لنواتج التفاعل والتى شملت الجلد، العيون، هيجان الجهاز التنفسى، صداع، دوخة، غثيان، ظهور طفح جلدى من حب الشباب، ألم شديد فى عضلات الحنجرة، عضلات الأكتاف، الأطراف، إجهاد، حالة من العصبية، حالة من الاهتياج، صعوبة التنفس، شكوى من انخفاض الرغبة الجنسية وعدم تحمل البرودة (Ashe and Suskind, 1953). وفى عام ١٩٨٤، تم إجراء دراسة وبائية على عدد من الموظفين العاملين والمتقاعدين من ذلك المصنع، وقد كانت مجموعة الأعراض الإكلينيكية قد دلت على وجود حالة من التغيرات الجلدية على هيئة مرونة بالأنسجة الأكتينية (Suskind and Hertzberg, 1984). وعلى الرغم من وجدود بعض الأدلة على حدوث قرح بالقناة الهضمية، إلا أنه لم تتواجد أدلة على تزايد خطورة الإصابة بأمراض شرايين القلب، أو الكبد أو أمراض الكُلى أو حدوث أضرار بالأنسجة العصبية المركزية أو المحيطية.

ومؤخراً، فقد اتضح أن هناك تحفظات جادة حول خواص التسمم بمبيدات الحشائش التابعة لمجموعة الكلوروفينوكسى وذلك بسبب أن الأعراض المرضية المتعلقة بالجهز العصبى لم تلاحظ بالسنوات الأخيرة سواءً على حالات التعرض المهنى أو الناتجة عن الحوادث التى تعرضت لتركيزات كبيرة من هذه المواد. وقديماً، قبل أن يتم تعديل وتغيير طرق التخليق الكيميائى لمبيدات الحشائش، فقد ظهرت على القائمين بأعمال الرش بمبيدات الحشائش أعراض تسمى (قنابل الأعشاب) وذلك نتيجة التعرض اليومى والموسمى لمبيدات الحشائش التابعة لمجموعة الكلوروفينوكسى. وعموماً، فقد كشفت دراسات التشوهات أن المركب التجارى (2, 4, 5-T) قد تسبب فى ظهور تشققات بمنطقة سقف

الحلق وتشوهـات فى الكُلى وذلـك فى الفئران المعاملـة بهذا المركـب (Courtney *et al.*, 1970). والآن، فقد أشارت الدلائل إلى أن العـديد من هذه التأثيرات البيولوجية لم تكن متعـلقة بمبيد الحشـائش نفسـه وإنما لـما يحتـويه من شـوائب تتـواجد معه أثناء عملية تصنيعه خاصة مركب [(2, 3, 7, 8-tetrachloro-dibenzo-*P*-dioxin (TCDD)] والمعروف باسم الديوكسين والذى يتواجد على هيئة منتج ثانوى يتم تكوينه أثناء عملية تخليق مبيد الحشائش إذا لم يكن هناك تحكم شديد فى درجة حرارة التفاعل. وقد اتضح أن مستويات (TCDD)فى حدود ٣٠ إلى ٥٠ ميكروجرام/ جرام هى التى من المتوقع وجودها بالمنتج التجارى لمبيد الحشائش (2, 4, 5-T). ومع ذلك، فإن عينة مبيد الحشائش (2, 4, 5-T) التى تم استخدامها فى دراسات التشوهات كانت تحتوى على ٣٠ ميكروجرام (TCDD)/ جرام (Courtney and Moore, 1971).

ومن خلال الدراسات الحديثة فى مجال التشوهات الخلقية، فقد اتضح أن أكثر من ٥ , ٠ جزء فى المليون من مركب (TCDD) إذا تواجد فى مبيد الحشائش (2, 4, 5-T)، فإن التجريع بذلك المبيد فى مدى من الجرعات التى تتراوح ما بين ١٥ إلى ١٠٠ ملجم/ كجم/ يوم أثناء فترة تكوين الأعضاء أثناء الحمل، ينتج عنها حدوث تشوهات فى المواليد تشمل (شقوق فى سقف الحلق، كُلى متكيسة) بالإضافة إلى حدوث تأثيرات سامة على الأجنة وذلك نظراً لما أثبتته الدراسات التى تم إجراؤها على الفئران وحيوانات الهامستر، بينما الفئران الكبيرة والقرود قد أظهروا نوعاً من التحمل والمقاومة لحدوث التشوهات عند معاملتهم بمبيد (2, 4, 5-T) (Hayes, 1982). أما عن العلاقة بين مبيد (2, 4-D) وكذلك مبيد (2, 4, 5-T) وبين إحداثهما للسرطان على الحيوانات القارضة المعملية، فلم تتضح أية معالم تشير إلى أن مركب (TCDD) قد تسبب فى زيادة حدوث الأورام عند عدة أماكن حينما تم تغذية الحيوانات على غذاء يحتوى على ذلك المركب بكميات قليلة وصلت إلى (نانوجرام أو بيكوجرام/ جرام) (Van Miller *et al.*,1977; Kociba *et al.*, 1978).

وحديثاً، فإن مستويات مركب (TCDD) التى يمكن الكشـف عنها فى المنتج التجارى

(2, 4, 5-T) قد انخفضت إلى أقل من ٠٠٥ , ٠ميكروجرام/ جرام (0.005 µg/g) ومن ثم يكون ذلك هو السبب الذى يفسر عدم وجود حالات تسمم بهذه النوعية من مبيدات الحشائش بتلك الأيام.

ولقد اتضح أن مركب (TCDD) شديد السمية على العديد من أنواع الحيوانات. فقد تراوحت قيم الجرعة الفمية القاتلة النصفية الحادة إلى ما بين ٠٠٠٦ , ٠ إلى ٢٨٣ , ٠ ملجم / كجم مع خنازير غينيا التى اتضح بعد ذلك أنها أكثر الأنواع حساسية (Schwetz *et al.*, 1973; Moore *et al.*, 1979). وعلى أية حال، فإنه يجب التأكيد على أن الموت لا يظهر بصورة فورية، وإنما لوحظ أن الحيوانات يظهر عليها حالة من الهبوط والضعف البطىء ولكن بصورة تدريجية لتصل إلى حالة الاحتضار ثم الموت الذى يظهر بعد فترة تتراوح ما بين ١٤ إلى ٢٨ يوم بعد المعاملة. وقد لاحظ الباحثون التحول المفاجىء فى بيئة الحيوانات التى تتحول فجأة إلى بيئة سامة، مما أدى بهم الأمر إلى فحص الاستجابات المناعية والتى من خلالها تم اكتشاف أن مركب (TCDD) والمركبات القريبة منه قد سببت ضموراً واضحاً للغدة الزعترية (thymus gland) والتى تعتبر مصدر الخلايا من النوع (T) المكونة والمسئولة عن استجابة الجهاز المناعى (Vos *et al.*, 1983).

وعلى الرغم من البحث المستفيض عن سمية الديوكسينات المكلورة والفيورانات والتى كانت فى الحقيقة خارج نطاق واهتمام سمية المبيدات، إلا أن قصة مركب (TCDD) ما زالت تؤكد على مدى أهميته من ناحية سميته وغيره من الملوثات والشوائب الموجودة بمبيدات الآفات، مما جعل هناك ضرورة من اختبار المنتجات والمركبات النقية وكذلك مستحضراتها من أجل الاحتراس عند تفسير نتائج التجارب على الحيوانات والتى يستدل منها على تأثير هذه المبيدات على الإنسان. ولمزيد من المعلومات عن الديوكسينات، مركب (2, 4-D) وكذلك (2, 4, 5-T) وتأثيراتها المعاكسة على الصحة مثل الأمراض العصبية والعيوب الخلقية بالمواليد والسرطان إلى غير ذلك فهناك العديد من المراجع التى توضح ذلك مثل (Hayes, 1982; Tucker *et al.*, 1983; Whelan, 1985; Gough, 1986; Tschirley, 1986).

وفى الحقيقة، فإنه نظراً للاستخدام الواسع للمادة البرتقالية والتى ترجع فى أصلها إلى أنها عبارة عن خليط من إسترات البيوتيل التابعة لمبيدى الحشائش (2, 4-D) وكذلك (2, 4, 5-T) وذلك بنسبة ٥٠:٥٠، وذلك كمسقطات للأوراق أثناء الحرب الفيتنامية قد نشأ عن ذلك الاستخدام تأثيرات معاكسة على الصحة فيما بين الأفراد الذين يتداولون هذه المادة أو يقومون برشها (عملية رانش هاند) وكذلك التأثيرات التى ظهرت فيما بين الجنود أثناء العمليات الحقلية وأيضاً بين المدنيين الذين تعرضت أجسادهم لهذه المادة نتيجة تعرض الجلد أو الفم من خلال ابتلاعهم لمياه الشرب الملوثة بهذه المادة. وعموماً، فإن الحقائق تقول أن (١) حوالى ١١,٥ مليون جالون من المادة البرتقالية قد تم استخدامهم حتى عام ١٩٧١، (٢) أن التلوث بمركب (TCDD) قد ظهر بحد أقصى لجرعة مقدارها ٤٧ ميكروجرام/ جرام، (٣) ظهور العيوب الخلقية والسرطانات فى مواليد الحيوانات التى لم يكن فى مقدورها تقليل مقدار نفس الجرعة التى تعرضت لها الأفراد.

ولسوء الحظ، فعلى الرغم من التأثيرات المعاكسة على الصحة والتى ظهرت على العديد من المحاربين ذوى الجنسيات المختلفة والذين شاركوا فى هذه المعركة، إلا أن الدراسات الوبائية التى أجريت فى كل من أستراليا، نيوزيلندا والولايات المتحدة الأمريكية لم تتمكن من الخروج باستنتاج يدل على أن التعرض لهذه المادة كان كافياً بالقدر الذى قد أحدث مثل تلك التأثيرات (Buckingham, 1982; Hay, 1982; Walsh, 1983; Greenwald *et al.*, 1984; Gough, 1986; CDC, 1988; Gochfeld, 1988; Stellmann *et al.*, 1988; Tamburro, 1992).

بناءً على ذلك، فإنه نظراً لعدم القدرة على توضيح التأثيرات المعاكسة المختلفة على الحالة الصحية على الأفراد العسكريين والمدنيين الذين تعرضوا للمادة البرتقالية الملوثة بمركب (TCDD) فى فيتنام، فقد أدى ذلك بالعلماء إلى اختبار عدد كبير من التعداد البشرى الذى يضم أفراداً قد تعرضوا بكثافة لمبيدات الحشائش التابعة لمجموعة الكلوروفينوكسى وكانوا يشتملوا على العاملين فى مجال الزراعة والغابات وصناعة مبيدات الحشائش وتجهيز مستحضراتها خاصة فى حالة مركبات (2, 4, 5-T) وأيضاً (2, 4-D) وذلك سواءً

تعرضوا لها بكثافة فى الوقت الحالى أو الذين تعرضوا لها منذ عام ١٩٤٧.

وعلى أية حال، فإن نتائج العديد من الدراسات التى تركزت على حدوث السرطانات لم تتمكن من حل المشكلة وإرجاعها إلى مصدر حدوثها. ومع ذلك، فقد أشارت بعض الدراسات الأولية والتى تم إجراؤها بالسويد أن التعرض لمبيدات الحشائش من مجموعة الكلوروفينوكسى والكلوروفينولات قد أحدثت أوراماً خبيثة بالنسيج الضام بمعدل ستة أضعاف، وقد أُطلق على تلك الأورام اسم الورم الليمفاوى لهودجكينس (Hodgkin's Lymphoma, HL) وورم ليمفاوى لا هودجكينس (non-Hodgkin's Lymphoma NHL) وذلك اعتماداً على ما إذا كانت المبيدات ملوثة أو غير ملوثة بمواد الداى بنزوديوكسين متعددة الكلور (Polychlorinated dibenzodioxins) وكذلك الداى بنـزوفيوران (dibenzofurans) (Schumacher, 1985 Hardell and Sandstorm, 1979; Eriksson *et al.* 1981; Hardell *et al.* 1981;). وقد إستطاعت بعض الدراسات من تأكيد النتائج السويدية إلا أنه بسبب صِغر حجم العينات ومعدلات التأثير وما شابه ذلك، قد إفتقدت هذه الدراسات إلى قوة الدرجة المعنوية من الناحية الإحصائية لإثبات ما توصلت إليه من نتائج (Axelson *et al.*, 1980; Cantor, 1982; Thiess *et al.*, 1982) وهناك دراسات أخرى قد فشلت فى إثبات تلك النتائج مثل ما قام به العلماء (Ott *et al.*, 1980; Lynge, 1985; Pearce *et al.*, 1986; Wiklund *et al.*, 1988; Bon *et al.*, 1988).

وقد أشارت إحدى الدراسات التى أجريت فى كانساس على وجود العلاقة بين استخدام مبيدات الحشائش وبين ظهور حالات (NHL) والتى ظهرت أنها تتزايد بزيادة عدد أيام التعرض لكل عام (Hoar *et al.*, 1986). وفى رأى البعض، فإن هذه الدراسة قد ذهبت بعيداً عن مركب (2, 4-D) الذى كان اللوم عليه على الرغم من أنه كان هو الذى يستخدم بكثرة على الذرة. وعموماً، فإنه فيما بين العاملين فى مجال الزراعة فهناك تزايد على حدوث حالات معينة من السرطان (Cantor, 1982; Woods *et al.*, 1980; Council on Scientific Affairs, 1988; Wiklund *et al.*, 1988). وفى دراسة على العاملين فى مجال

زراعة القمح بمنطقة ساسكاتشوان فى كندا، قد أظهرت أنه لا توجد زيادة فى مرض (NHL) عن ما تم ملاحظته على الأفراد غير المزارعين (Wigle *et al.*, 1990).

وقد تبين أنه فيما بين أفراد التعداد البشرى العام بمنطقة ساسكاتشوان والتى كان مركب (2, 4-D) من أكثر المركبات استخداماً بها منذ عام ١٩٤٧، فقد اتضح من عدد الأفراد الذين تم فحصهم والذين بلغت نسبتهم ٦٠ ٪ من الإجمالى العام لسكان هذه المنطقة أن المزارعين منهم كانوا هم الذين شكلوا أقل معدلات فى الوفيات والإصابة بالسرطان. من جهة أخرى، فقد أوضحت إحدى الدراسات المرجعية على أن التعرض المهنى لمبيدات الحشائش من النوع الفينوكسى قد نتج عنه تزايد فى خطورة ظهور مرض (NHL) (Morrison *et al.*, 1992).

وعلى أية حال، فقد أشارت دراسة متخصصة عن حدوث حالات الوفاة بالسرطان فيما بين العاملين الذين تعرضوا لمبيدات الحشائش من النوع الكلوروفينوكسى مستخدمة بذلك قاعدة البيانات الدولية التى أسستها منظمات (IARC/NIEHS) حيث إنه قد أمكن إستنتاج أنه لم يتضح بشكل أكيد تزايد فى مرض (NHL) أو (HL) إلا أنه أكدت على أن هناك تضاعف بمقدار ستة أضعاف فى حالات سرطانات الأنسجة الضامة فى مجموعة من الأفراد وبمعدل تسعة أضعاف فيما بين العاملين بالرش (Saracci *et al.*, 1991). وفى دراسة أخرى، حول سمية مبيدات الحشائش من النوع الكلوروفينوكسى قد استنتجت أن قدرة هذه المبيدات على إحداث السرطان فى الإنسان هو احتمال ضئيل إلا أن نتائج هذه الدراسة كانت متضاربة وغير حاسمة (Munro *et al.*, 1992; Bond and Rssbacher, 1993).

مشتقات البايبيريديل Bipyridyl Derivatives

إن من إحدى الأقسام الكيميائية التى تتبعها مبيدات الحشائش التى تستحق اهتماماً من ناحية تأثيراتها السامة التى تُحدثها، تلك التى يُطلق عليها مشتقات البايبيريديل (Bipyridyl) والتى من أشهر مركباتها هما مركبى الباراكوات (Paraquat) والدايكوات (Diquat) والذى يمكن معرفة تركيبهما الكيميائى من خلال الشكل (٣-٣٦). بالنسبة لمركب الباراكوات

(Paraquat) فإن اسمه الكيميائى (1, 1'-dimethyl-4, 4'-bipyridylium dichloride)، أما مركب الدايكوات (Diquat)، فاسمه الكيميائى (1, 1'-ethylene-2,2'-bipyridylium dibrmide).

Paraquat

Diquat

شكل (٣-٣٦): التراكيب الكيميائية لمبيد الباراكوات والدايكوات، وقد تم تسويقهما على هيئة أملاح ثنائية الكلوريد وثنائية البروميد على التوالى.

بالنسبة لمبيد الباراكوات، فقد تم تخليقه لأول مرة عام ١٨٨٢، إلا أن خواصه كمبيد لم تكتشف حتى عام ١٩٥٩ (Haley, 1979). تلك المادة عبارة عن مبيد حشائش غير اختيارى ويعمل بالملامسة وقد عُرف عنها أنها من أكثر المواد المتخصصة كسموم رئوية ولذلك، فقد خضعت للبحث المكثف بسبب ما أحدثته من تسمم ملحوظ فى الإنسان. وقد تزايدت معدلات الوفاة فيما بين حالات التسمم بهذا المركب، لذلك فقد قامت العديد من الدول بتحريم أو الحد أو التقيد الشديد من استخدام مركب الباراكوات بسبب ما أحدثه من أضرار وتهديد للحياة نتيجة التعرض المهنى له وكذلك نتيجة العدد الكبير من التقارير التى وردت عن ما سببه من مخاطر فى الحوادث ونسب الوفيات التى حدثت نتيجة استخدامه فى حالات الانتحار (Campbell, 1968; Davies *et al.*, 1977; Haley, 1979; Tinoco *et al.*, 1993). أما عن المركب الآخر، الدايكوات (Diquat)، فإنه أقل كفاءة من الباراكوات ولكن مع ذلك، فإنه قد يسبب حالات من التسمم الشديد سواءً كان حاداً أو مزمناً.

وفى الحيوانات، فإن الباراكوات قد أظهر سمية حادة من الدرجة المتوسطة، حيث كانت قيم الجرعة النصفية القاتلة عن طريق الفم للعديد من الأنواع المختلفة قد تراوحت ما بين ٢٢ إلى ٢٦٢ ملجم/ كجم. أما عن حالات التسمم به، فإن ذلك يكون على هيئة مجموعة

مشتركة من العلامات والأعراض التى تشمل الكسل، نقص وصول الأكسجين للأنسجة، صعوبة التنفس، سرعة ضربات القلب، اختناق، إسهال، تخلج، زيادة الإثارة وتشنجات وذلك اعتماداً على طريقة التجريع والأنواع المدروسة (Smith and Heath, 1976; Haley, 1979). وقد أفاد التشريح للجثث بعد الوفاة على وجود نزيف داخلى واستسقاء بالرئة، نزيف داخلى بالحويصلات الهوائية، إحتقان وتليف رئوى، موت بالتنكرز للأنسجة الكبدية المركزية وكذلك موت تنكرزى للأنيبيات الكلوية. كذلك فقد لوحظ زيادة معنوية فى وزن رئات الحيوانات المسممة على الرغم من الفقد الواضح فى وزن الجسم. ومن القائمة التى تضم كل علامات وأعراض التسمم، فقد اتضح أن الرئة هى من أكثر الأعضاء المستهدفة حساسية وهذا نفس ما دل عليه الفحص النسيجى للمناطق الرئوية المتضررة فى كل من الفئران والجرذان والكلاب والآدميين (Clark *et al.*, 1966). وفى حالات التسمم، فإنه غالباً لا يمكن مشاهدة التأثيرات الفورية على الحيوانات إلا أنه بعد حوالى ١٠ إلى ١٤ يوماً، فإنه يُلاحظ ضعف فى التنفس مع حدوث تغيرات مورفولوجية سريعة وسطحية تشمل تحلل وتحوصل للخلايا الرئوية وحدوث أضرار بالخلايا الطلائية الحويصلية من النوع (I) وأيضاً من النوع (II) مع تدمير للأغشية الطلائية والبدء فى عمليات التمييز للخلايا الليفية.

وبالنسبة لمركب الباراكوات فى حد ذاته، فهو مركب شديد القطبية وقليل الامتصاص من القناة الهضمية، كما أن التجارب على الفئران قد أوضحت أن ٥٢ ٪ من الجرعة المعطاة للحيوانات قد تمركزت بالأمعاء لفترة زمنية وصلت إلى ٣٢ ساعة بعد التناول (Murray and Gibson, 1974). وقد تبين بعد ذلك أن نسبة ما يتم امتصاصه من الجرعة المتناولة عن طريق الفم قد تراوحت ما بين ٥ إلى ١٠ ٪ (Haley, 1979).

وفى حالات تسمم الإنسان بالمستحضرات المركزة، كانت االإقتراحات تدور حول أن وجود المواد المستحلبة والمذيبات المساعدة قد يساعدوا على زيادة الامتصاص. وهناك إجماع فى الرأى حول أن الباراكوات لا يتم تحـوله من الناحية الأيضية بصـورة كاملة بداخل الجسـم (*in vivo*) على الرغم من أن مجموعة الكائنات الدقيقة الموجودة بالأمعاء قد تكون المسئولة عن إخراج ما يقرب من ٣٠ ٪ من الجرعة وذلك على هيئة نواتج أيضية غير معروفة

(Daniel and Gage, 1966). من جهة أخرى، فقد تم الاستدلال على وجود المستويات الكبيرة من الباراكوات بالأنسجة الكلوية للحيوانات المسممة إلى الدور الذى تقوم به الكُلى فى إخراج هذا المبيد الحشائشى بدون أية تغيرات على تركيبه (Rose *et al.*, 1976). كذلك، فقد أمكن قياس كميات من الباراكوات التى وجدت بالبول وذلك بعد مرور ٢١ يوماً من معاملة الفئران والقرود وذلك على الرغم من أن ٤٥٪ من الجرعة المعطاة كانت قد تم إخراجها بالبول والبراز فى خلال ٤٨ ساعة من المعاملة (Murry and Gibson, 1974).

ولقد لوحظ أن النسيج الرئوى من أكثر الأنسجة التى يتركز فيها الباراكوات مقارنة بأى نسيج آخر من الجسم وذلك باستثناء الكلية، بل ولفترة تزيد عن ٣٠ ساعة من المعاملة، فقد وجد أن تركيز الباراكوات يتزايد بشكل غير متناسب مقارنة بالمستويات التى وجدت بالأنسجة الأخرى (Sharp *et al.*, 1972; Rose *et al.*, 1978). ونفس الظاهرة لوحظت فى التجارب التى تم إجراؤها خارج جسم الكائن الحى (*in vitro*) حينما كانت مقاطع تشريحية من الأنسجة الرئوية قد تركز فيها الباراكوات الحر غير المرتبط بينما مع مقاطع الأنسجة الخاصة بأعضاء أخرى لم تكن قادرة على أن تركم الباراكوات (Rose *et al.*, 1976).

وقد دلت الدراسات الكيميائية الحيوية على أن الباراكوات يتم أخذه بكفاءة وفاعلية بواسطة خلايا الحويصلات الهوائية وذلك من خلال نظام نقل مركبات ثنائية وعديدة الأمين حينما تكون خاضعة فى عملها على وجود المرافق الإنزيمى (NADPH)، حيث يتم اختزال إلكترون واحد ليتكون بذلك شق حر (Free Radical) له القدرة على أن يتفاعل مع الأكسجين الجزيئى (الموجود بوفرة) لُيعاد تكوين الباراكوات فى صورة كاتيونية بالإضافة إلى الأكسجين النشط الموجود على هيئة (أنيون فوق مؤكسد O_2^-). ذلك الأنيون فوق المؤكسد يتحول إلى فوق أكسيد هيدروجين بواسطة إنزيم سوبر أكسيد ديسميوتيز (Superoxide dismutase). بعد ذلك، فإن فوق أكسيد الهيدروجين والأنيون الفوق مؤكسد يعملان على مهاجمة الليبيدات غير المشبعة الموجودة بالأغشية الخلوية لينتج من ذلك ليبيدات فوق مؤكسدة والتى بدورها يمكنها أن تتفاعل مع ليبيدات أخرى غير مشبعة

ليتكون مزيد من الشقوق الحرة المرتبطة بالليبيدات ومن ثم يدوم ويستمر ذلك النظام الذى يكون نتيجته إحداث الضرر الجسيم للأغشية الخلوية بالرئة (Smith, 1987).

بناءً على ذلك، فإن الأغشية الخلوية التى حدث بها ضرر ستؤثر وتخفض من معدل الأداء الوظيفى السليم للخلية، مما يؤثر على طبيعة وكفاءة التبادل والنقل الغازى، الأمر الذى يكون نتيجته إفساد الوظيفة التنفسية. وعموماً، فإنه من الممكن تخفيف شدة الضرر الخلوى علن طريق توفير الأكسجين وحفظ الحيوانات فى الهـواء المحتوى على ١٠ ٪ أكسجين وهذا سيكون أفضل بكثير من أن يتم حفظها فى هواء الحجرة (Rhodes, 1974). أما فى حالات التسمم بالباراكوات، فعلى الرغم من أن المرضى يعانون من نقص وصول الأكسجين للأنسجة وعدم كفاية التنفس، إلا أن زيادة الأكسجين عن الحد المطلوب قد يؤدى إلى نتيجة عكسية لأن ذلك سيزيد من تسمم الخلية.

أما عن حالات تسمم الإنسان بالباراكوات سواءً كان ذلك فى الأطفال أو البالغين، فقد تم وصفها بالتفصيل فى العديد من المقالات العلمية مثل (Almog *et al.*, 1967; Davies *et al.*, 1977; Haley, 1979; Hayes, 1982; Tinoco *et al.*, 1993). وفى الحقيقة، فقد وجد أن ابتلاع المستحضرات التجارية المركزة للباراكوات والتى تحتوى على ٢٠ ٪ مادة فعالة، فإن ذلك يسبب الوفاة فى خلال فترة زمنية تتراوح ما بين ٣ إلى ٤ أسابيع. ومن الأعراض التى تبدأ فى ظهورها حدوث تهيجات واحتراقات فى الفم والحنجرة، موت موضعى للأنسجة وتسلخات بالغشاء المخاطى للفم، التهابات شديدة بالمعدة والمرىء، آلام فى البطن وأسفل عظمة القص بالصدر، براز دموى، صعوبة التنفس، نقص الأكسجين بالأنسجة، عدم شفافية وتعتم الرئتين كما يُشاهد بآشعة إكس، غيبوبة ثم ينتهى الأمر بالوفاة. علاوة على ذلك، فقد اتضح أن الباراكوات يسبب تسمماً لعدة أعضاء مع إحداثه أضراراً بالغة على هيئة موت لأنسجة هذه الأعضاء مثل الكبد والكُلى والعضلات القلبية ونزيف شديد يشمل الجسم.

وعلى الرغم من أن معظم حالات التسمم بالباراكوات تحدث نتيجة ابتلاع المركب، إلا أن هناك تقارير عن حالات تسمم نتيجة التعرض له من خلال الجلد والذى تظهر عليه

تقرحات والتهابات جلدية. من جهة أخرى، فإن العالم (Swan, 1969) وجد أنه لا توجد تغيرات يمكن كشفها على الرئة فى العاملين الذين تعرضوا للرش لفترة ٦ أيام في الأسبوع لمدة ١٢ أسبوعاً كذلك، فقد أوضح العالم (Senanayake) وآخرون عام ١٩٩٣ أنه لم يُلاحظ أية تغيرات فى الاختبارات الوظيفية للرئة فى عمال زراعة الشاى بسيريلانكا على الرغم من تعرضهم المهنى المزمن لمستحضرات الإيروسولات التى كان مجهزاً عليها مركب الباراكوات.

وعموماً، فإن علاج حالات التسمم بالباراكوات يجب أن يكون قوياً بل ويتم البدء فيه بأسرع ما يمكن. فيجب عمل غسيل معدى يتبعه إعطاء مواد إدمصاصية معدنية مثل الكاؤلين، طمى البنتونايت، أو فحم منشط وذلك بهدف الارتباط ومسك أى كمية غير ممتصة من الباراكوات قد تكون موجودة بالقناة الهضمية. وقد يتم إعطاء أدوية مسهلة ومطهرة كذلك، فإن الكمية التى تم امتصاصها من الباراكوات يمكن إزالتها من تيار الدم عن طريق عمل ارتشاح للدم وإمراره على فحم أو من خلال إجراء ديلزة (Dialysis) للدم. ولتجنب حدوث أضرار للرئة، فإن التنفس الصناعى بالأكسجين يجب أن يقل إلى المستوى الكافى بالضبط والذى يكفى للحفاظ على ضغط الأكسجين بالشرايين وذلك ليكون فيها بين ٤٠ إلى ٥٠ مم زئبق (Haley, 1979; Hayes, 1982).

أما بالنسبة للدايكوات، فإنه عبارة عن مبيد حشائش سريع المفعول ويعمل بالملامسة ويستخدم كمادة مجففة لمكافحة الحشائش المائية وتدمير المجموع الخضرى للبطاطس قبل حصادها. ومبيد الدايكوات أقل سمية عن الباراكوات، حيث تم تقدير قيم جرعاته الفمية الحادة النصفية المميتة (LD_{50}) فى الأنواع المختلفة والتى قد تراوحت فيها بين ١٠٠ إلى ٤٠٠ ملجم/ كجم. ومن ضمن أسباب انخفاض سميته قد يرجع إلى امتصاصه القليل بالقناة الهضمية، حيث أن نسبة ٦ ٪ فقط من الجرعة التى تتم ابتلاعها هى التى يتم إخراجها بالبول، بينما تناوله عن طريق تحت الجلد، فإن نسبة إخراجه بالبول تزداد من ٩٠ إلى ٩٨ ٪ (Daniel and Gage, 1966). أما عن فترة كمونه قبل مشاهدة تأثيراته السامة، فقد وصلت إلى ٢٤ ساعة. وبعد تعرض الحيوانات بصورة حادة لجرعات كبيرة أو حتى تعرضها المزمن

للدايكوات، فإن من أكثر الأعضاء المستهدفة كانت القناة الهضمية، الكبد والكُلى (Hayes, 1982; Mrgan, 1982). وقد نتج عن دراسات التغذية المزمنة للحيوانات على هذا المركب حدوث إعتام لعدسة العين فى كل من الكلاب والفئران (Clark and Hurst, 1970). وقد تم اعتبار أن الدايكوات يمكنه تكوين شقوق حرة، ومن ثم، فإن حدوث موت موضعى للأنسجة يمكن أن يحدث بنفس ميكانيكية الأكسدة الفوقية لليبيدات التى يسببها الأنيون فوق المؤكسد التى يحدثها الباراكوات. وعلى أية حال، فإن الاختلاف عن الباراكوات يرجع إلى أن الدايكوات لا ينجذب للرئة بشكل متخصص ولا يسلك نفس الاختيارية التى يُحدثها الباراكوات بالرئة (Rose and Smith, 1977).

وحتى الآن، فقد سجلت حالات قليلة من تسمم الإنسان بالدايكوات وذلك كما أوضحه العديد من العلماء (Schonborn *et al.*, 1971; Narita *et al.*, 1978; Hayes, 1982). وفى حالات قليلة من حالات الانتحار، فقد وصف حدوث تقرحات بالأغشية المخاطية، ظهور أعراض على القناة الهضمية، فشل كلوى حاد، ضرر بالكبد وصعوبة فى التنفس. كذلك، فإن التأثيرات على الجهاز العصبى المركزى كانت شديدة ومع ذلك، فلم يحدث تليف بالرئتين بينما تم تسجيل حالة وفاة واحدة فقط نتيجة سكتة قلبية.

من جهة أخرى، فهناك العديد من المبيدات المختلفة للحشائش والتى تنتمى إليعدة أقسام كيميائية والتى تختلف عن بعضُها فى التركيب، قد أمكن دخولها على مدار السنين إلى المجال التطبيقى فى الزراعة وذلك كما هو مشار إليه فى الجدول (٣-١٨). وبصورة عامة، فإن هذه المركبات الكيميائية لوحظ أنها قليلة السمية الحادة نسبياً، حيث تتراوح قيم الجرعات الفمية الحادة المميتة النصفية إلى ما بين ١٠٠ إلى ١٠٠٠٠ ملجم/كجم. كذلك، فإنه عندما تم إعطاء جرعات كبيرة فى دراسات السمية المزمنة وتحت المزمنة، فلم يُلاحظ حدوث أية تأثيرات بيولوجية. أما عن حالات التسمم فيالإنسان، فعادة ما تكون مصحوبة بالتعرض المهنى لتركيزات مرتفعة أثناء عمليات التصنيع أو الخلط والتحميل أثناء عمليات التطبيق أو مع بعض الحالات غير العادية كالحوادث المعلن عنها (Stevens and Sumner, 1991). وعلى أية حال، فإنه كما حدث مع مبيدات الحشائش التابعة للكلوروفينوكسى، فإن العديد

من هذه المركبات الكيميائية قديمة وتم تسجيلها فى وقت كانت بروتوكولات التجارب ونوعية دراسات التقييم للتأثيرات السامة لم تكن صارمة ومشددة كمثل الموجودة حالياً والتى تتطلبها الوكالات التنظيمية بالوقت الحالى.

جدول (٣-١٨): المبيدات الكيميائية للحشائش: أقسامها، أسماؤها الشائعة وسميتها الحادة.

القسم الكيميائى	الاسم الكيميائى	الاسم التجارى	قيم الجرعة المميتة النصفية الحادة عن طريق الفم (LD_{50}) ملجم/ كجم
أسيتالينيدات	2-chloro-2',6'-diethyl-*N*-(methoxymethyl) acetanilide.	ألاكلور	١٢٠٠
	2-chloro-6'-ethyl-*N*-(2-methoxy-1-methylethyl) acet-o-toluidide.	ميتولاكلور	١٢٠٠
أميدات	3,4-Dichlrpropionanilide	بروبانيل	–
أحماض أريل أليفاتية	2-Methoxy-3,6-dichlorobenzoic acid	ديكامبا	٣٥٠٠
	3-Amino-2,5-dichlorobenzoic acid	كلورامبين	٥٠٠٠
كرباميت	Isopropyl carbanilate	بروفام	٥٠٠٠
	4-Chloro-2-butynyl-*m*-chlorocarbanilate	باربان	٦٠٠
داينيتروأنيلينات	α,α,α-Trifluro-2,6-dinitro-*N*,*N*-diprpyl-*p*-tluidine	ترايفلورالين	١٠٠٠٠
نيتريلات	2,6-Dichlorobenzonitrile	دايكلوبينيل	٢٧٠
	4-Hydroxy-3,5-diidobenzonitrile	أيوكسينيل	١١٠
مركبات يوريا استبدالية	3-(*p*-chlorphenyl)-1,1-dimethylurea	مونيورون	٣٠٠٠
	3-(3,4-Dichlorophenyl)1,1-dimethylurea	دايورون	–
ترايازينات (مركبات ثلاثية الأزين)	2-Chloro-4-(ethylamino)-6-(isopropylamino)-*S*-triazine	أترازين	١٠٠٠
	2-Chloro-4,6-bis (ethylamino)-*S*-triazine	سيمازين	١٠٠٠

نقلاً عن (Ecobichon, 1996).

وعند إعادة اختبار هذه المركبات الكيميائية بواسطة الطرق والتقنيات المعمول بها

الآن، فإن نفس هذه المركبات أو ما تحتويها من شوائب ضئيلة على هيئة نواتج ثانوية أثناء عملية التخليق، فقد اتضح أنها تُحدث تأثيرات طفرية وتشوهات بل وقد تسبب السرطان وهذا ما لم يتم الكشف عنه من قبل. إضافة إلى ذلك، فإنه باتباع طرق التحليل الدقيقة المعقدة لتقدير مخلفات تلك المركبات فى الماء الأرضى والغذاء والهواء، فقد تبين وجود تركيزات منخفضة من العديد من هذه المواد فى البيئة التى يتعرض لها معظم الأفراد. بناءً على ذلك، فقد تبين أن هناك ضرورة لإجراء اختبارات لهذه المواد الكيميائية بشكل يتميز بالدقة وأن تتم تغييرات فى تسجيل هذه المواد من أجل مواجهة عدم إيمان وثقة جمهور المستهلكين فى نظام التسجيل. وفى حقيقة الأمر، فإن مهمة العمل على إعادة اختبار وتقييم هذه المواد الكيميائية عبارة عن عملية شاقة ومملة بل ومكلفة وهذا فى حد ذاته يمثل ورطة يجب أن يواجهها جميع القائمين على صناعة هذه المواد وكذلك المنظمين لها وذلك فى مجمله بسبب أنه عند إعادة التقييم تم الكشف أن المبيدات الكيميائية للآفات عن أن هناك العديد من التأثيرات البيولوجية المعاكسة والتى كانت غير محسوسة ولكن بتقدم طرق الكشف والتحليل أمكن الكشف عن تلك التأثيرات.

ومن أفضل الأمثلة على ذلك، تلك المشكلة التى وجدت مع مبيد الحشائش ألاكلور alachlor (لاسو lasso) ونظيره ميتولاكور metolachlor (دوال Dual، بريمكسترا Primextra) شكل (٣-٣٧). ففى البداية، تم تسجيل مبيد ألاكلور فى الفترة ما بين منتصف ونهاية السيتينيات وكان السماح بتطبيقه مدعماً بدراسات السمية التى تم إجراؤها لصالح ومنفعة القائم على تصنيعه وذلك بواسطة معامل الإختبارات الحيوية الصناعية [Industrial Biotest Laboratories (IBT)]. وفى أثناء التجارب البحثية التى تم إجراؤها بالولايات المتحدة الأمريكية وكندا متبعين بذلك ما تم تطبيقه بواسطة معامل (IBT)، فقد تبين أن بعض الدراسات المتعلقة بمبيد ألاكلور كانت لا أساس لها من الصحة أو أنها غير كافية، وتم استدعاء القائم على التصنيع ليقوم باستبدال دراساته لتكون شاملة التأثير على المدى البعيد وذلك لتدعيم الاستمرار فى تسجيل المركب الذى يقوم بإنتاجه. من هنا بدأ ونشأ النزاع والخلاف وذلك بعد ما أظهرته الدراسات التى تم إجراؤها فى بداية الثمانينيات والتى أقرت

أن ذلك المركب يُحدث أوراماً غدية بالمعدة واللولب الأنفى فى الفئران من سلالة لونج إيفانز (Long-Evans) وفى الرئتين للفئران الصغيرة من سلالة (CD-1) والذين تناولوا جرعات عالية تقدر بحوالى ١٢٦ ملجم/ كجم/ يوم للفئران الكبيرة و ٢٦٠ ملجم/ كجم/ يوم للفئران الصغيرة (Alachlor Review Bard, 1987). وتبعاً لنظام تقسيم (IARC)، فقد تم اعتبار مركب ألاكلور أنه مركب مسرطن من الدرجة (2-B) والمقصود به أنه يحتمل أن يكون مسرطن للإنسان. لذلك، فقد كان هناك قلق حول الأضرار الجسيمة التى تحدث للمزارعين الذين تعرضوا لهذا المركب أثناء عمليات الخلط والتحميل وذلك لمستويات تتراوح ما بين ٠,٠٠٠٣٨ إلى ٢,٧ ملجم/ كجم/ يوم اعتماداً على نوع التعرض وما إذا كان العمال يرتدون ملابس واقية أم لا.

Alachlor

Metolachlor

شكل (٣-٣٧): التراكيب الكيميائية لمبيد ألاكلور (alachlor) واسمه الكيميائى [2-chloro-2',6'-diethyl-N-(methoxymethyl) acetanilide] وأيضاً مبيد الميتولاكلور [2-chloro-6'-ethyl-N-(2-methoxy-1-methylethyl) acet-o-toluidide].

وعموماً، فقد دلت التحليلات لعينات من مياه الآبار على تلوثها بمبيد الألاكلور بمستويات تراوحت ما بين ٠,١٠ إلى ٢,١١ ميكروجرام/ لتر بمتوسط ٩,١ ميكروجرام/ لتر. بناءً على ذلك، فحيث إنه تم تحديد إحداثه للسرطان فى نوعين بالإضافة إلى وجوده فى البيئة بالشكل الذى يتعرض له الجمهور العام من الآدميين، فقد تقرر إلغاء تسجيل مبيد الألكلور فى كندا منذ شهر فبراير عام ١٩٨٥.

ولسوء الحظ، فإنه أثناء عملية التقييم لمبيد الألاكلور، فإن المركب المنافس له وهو أحد المركبات الاستبدالية لمجموعة الكلوروأسيتالينيد قد دل مجال النقاش والجدال، حيث

أشارت الدلائل إلى حقيقة أن الميتولاكلور قد تسبب بشكل معنوى فى زيادة حدوث السرطان بالخلايا الكبدية وتورمات سرطانية فى اللولب الأنفى فى إناث وذكور الفئران من سلالة (Sprague-Dawley) على التوالى.

وفى دراسة تفصيلية عن مياه الآبار فى المنطقة التى كان يستخدم فيها كل من المبيدين، فقد أشارت هذه الدراسة إلى حدوث التلوث بأحد المبيدين أو بالآخر فى العديد من العينات وكان متوسط تركيز الميتولاكلور يتراوح ما بين ضعف إلى ضعفين أكبر من ما تم الكشف عنه لمبيد الألاكلور وذلك على الرغم من أن معظم العينات الموجبة كان محتواها أقل من قيم (MAC) الخاصة بمبيد الألاكلور والتى كانت (٥ ميكروجرام/ لتر) ولمبيد الميتولاكلور كانت (١٠٥ ميكروجرام/ لتر). وعلى الرغم من حقيقة أن الوكالة التنظيمية الفيدرالية الكندية كان رأيها أن مبيد الميتولاكلور أكثر أماناً، إلا أن مجلس فحص مبيد الألاكلور (Alachlor Review Board) قد أقر أنه لا فرق بين درجة أمان مبيد ألاكلور والميتولاكلور للإنسان وذلك بسبب أن كلاً من النظيرين عبارة عن مواد مسببة للسرطان فى الحيوانات.

المبيدات الفطرية FUNGICIDES

لوحظ من التركيب الكيميائى للمبيدات الفطرية أنها تتبع العديد من المجاميع الكيميائية المختلفة والتى تتراوح ما بين المركبات غير العضوية البسيطة مثل الكبريت وكبريتات النحاس ومروراً بمركبات الزئبق الألكيلية والأريلية والفينولات المكلورة لتصل إلى مشتقات حامض الثيوكرباميك المحتوية على شقوق معدنية وهذا ما يوضحه الشكل (٣-٣٨). وعموماً، فقد تم بحث ومناقشة المبيدات الفطرية من الناحية الكيميائية وكذلك خصائصها بواسطة العديد من العلماء مثل (Cremlyn, 1978; Kramer, 1983).

من جهة أخرى، فهناك تقسيمات مختلفة للمبيدات الفطرية وذلك تبعاً لكيفية إحداثها لفعلها وأيضاً تبعاً لطبيعة استخدامها. فعلى سبيل المثال، هناك المبيدات الفطرية التى يتم تطبيقها على الأوراق النباتية والمعروفة باسم المبيدات الفطرية الورقية (Foliar fungicides)، فإنه يتم تطبيقها على هيئة مواد سائلة أو مساحيق على المجموع الخضرى للنبات المعرض للهواء، محدثة بذلك حاجزاً وقائياً على السطح الجليدى للنبات ولذلك فإن لبعضها تأثيراً ساماً جهازياً على الفطريات النامية على النبات. أما بالنسبة للمبيدات الفطرية

الخاصة بالتربة (Soil fungicides)، فقد يتم تطبيقها على هيئة سوائل، مساحيق جافة أو محببات ومن ثم تحدث فعلها إما من خلال الطور البخارى أو بالخصائص الجهازية. وفيما يتعلق بالمبيدات الفطرية الكاسية للبذور (Dressing fungicides) ، فهى التى يتم تطبيقها على التقاوى أو البذور التى سوف تستخدم للزراعة (حبوب نجيليات، بذور البقوليات، الدرنات أو الأبصال) وذلك على هيئة سوائل أو مساحيق جافة لتعمل على تغليف الأجزاء المعاملة وحمايتها من هجوم الفطريات خاصة إذا كان سيتم تخزين تلك الأجزاء لفترات زمنية وتحت ظروف غير مثلى أو غير ملائمة من درجة حرارة أو رطوبة. وفى حقيقة الأمر، فإن الفقد للمحاصيل الغذائية بعد حصادها بسبب ما تتعرض له من أمراض فطرية تعتبر من المشاكل الجادة على المستوى العالمى وذلك كما تم الإشارة إليه سالفاً فى الجدول (٣-١).

شكل (٣-٣٨): التراكيب الكيميائية للمبيدات الفطرية الممثلة للأقسام المختلفة.

والمبيدات الفطرية ربما يمكن وصفها على أنها مواد وقائية، علاجية أو استئصالية وذلك تبعاً لطريقة فعلها. بمعنى آخر، فإنه فى حالة المبيدات الفطرية الوقائية (Protective fungicides) ، فهى التى يتم تطبيقها على النبات قبل ظهور أى فطر ممرض للنبات، ومن ثم يتم منع العدوى إما بفاعليتها كمبيدات للجراثيم أو بإحداث تغير فى البيئة الفسيولوجية على سطح الورقـة.

أما بالنسبة للمبيدات الفطرية العلاجية (Curative fungicides)، فهى التى تستخدم حينها تكون العدوى بالفطريات الممرضة قد بدأت بالفعل لغزو النبات، لذلك، فإن هذه النوعية من المركبات الكيميائية تعتمد فى وظيفتها على اختراق جليد النبات والنفاذية من خلاله لتقوم بتدمير الميسيليوم الفطرى (الهيفات) حديثة التكوين والتى تنمو على البشرة الخارجية للنبات، ومن ثم، تقوم هذه المبيدات بمنع استمرار نمو الفطر وتطوره. أما المبيدات الفطرية الاستئصالية (Eradicative fungicides)، فهى التى تقوم بمكافحة الفطريات النامية بعد أن تظهر الأعراض، عادة بعد تكوين الجراثيم، وذلك من خلال قتلها لكل من الجراثيم الجديدة والميسيليوم وبنفاذيتها لجليد النبات لتصل إلى طبقة ما تحت البشرة (Kramer, 1983).

والمبيد الفطرى لكى يكون ذو كفاءة وفعالية، فيجب أن تتوفر فيه الخصائص التالية: (١) قليل السمية على النبات لكن شديد السمية على الفطريات التى يكافحهـا، (٢) أن يكون ذو فعالية داخلية أو يكون له القابلية للتحول (بواسطة النبات أو إنزيمات الفطر) إلى مركب وسطى سام، (٣) أن يكون قادراً على اختراق جراثيم الفطر أو الميسيليوم النامى للفطر للبحث عن مكان فعله، (٤) أن يعمل على تكوين راسب متماسك على سطح النبات له القدرة على وقاية النبات وفى نفس الوقت يكون مقاوماً للتحلل بفعل آشعة الشمس والمطر والرياح (Cremlyn, 1978). وكما هو متوقع، فإن هذه القائمة من الخصائص والصفات ليس من الممكن أن تتوافر جميعها فى مبيد فطرى واحد، حيث إن جميع المركبات المتاحة تجارياً وجد أن لها بعض التأثيرات السامة على النبات أو تفتقد لثباتها تجاه عوامل التدهور البيئية. بناءً على ذلك، فإن اختيار وقت التطبيق يكون بمثابة العامل المحدد

لاستخدام المبيد الفطرى وذلك بالنسبة لكل من النبات والفطر.

وبالنسبة لموضوع سمية المبيدات الفطرية على الثدييات، فقد تم استعراضه ومراجعته بشكل شامل العالمان (Hayes, 1982; Edward *et al.*, 1991). وعموماً، فإنه باستثناء القليل من هذه المركبات، فإن معظم المبيدات الفطرية قليلة السمية على الثدييات، حيث وصلت قيم الجرعات المميتة النصفية الفمية الحادة (LD_{50}) فى الفئران لمدى يتراوح ما بين ٨٠٠ إلى ١٠٠٠٠ ملجم/ كجم. وعلى أية حال، فإن جميع المبيدات الفطرية سامة على الخلايا وغالباً ما تُحدث نتائج إيجابية فى أنظمة الاختبارات الطفرية على الميكروبات التى تستخدم ككائنات اختبارية خارج جسم الكائن الحى (*in vitro*). وفى الحقيقة، فإن هذه النتائج لم تكن مفاجئة وذلك لأن الكائنات الحية الدقيقة مثل السالمونيلا والخمائر والفطريات والتى يتم استخدامها فى هذه الأنظمة الاختبارية لم تكن مختلفة عن تلك الأنظمة الخلوية للفطريات التى من أجلها تم تصميم هذه المركبات لتقوم بقتل الفطريات سواءً بالتأثير المميت المباشر أو من خلال الطفرات الجينية المميتة (Lukens, 1971).

ولقد لوحظ أن المبيد الفطرى الآمن (غير مُطَفِّر فى أنظمة الاختبار الخلوية) فهو فى الواقع مبيد عديم الجدوى وغير ذى فائدة فى وقاية الغذاء والصحة. وقد تركز الاهتمام العام على الاختبارات الطفرية الإيجابية والتى حققها العديد من المبيدات الفطرية وكذلك من حيث إمكانية التنبؤ بإحداثها للتشوهات وفاعليتها كمواد مسرطنة. من جهة أخرى، فإن حقيقة أن ما يقرب من نسبة ٩٠ ٪ من إجمالى المبيدات الفطرية الزراعية عبارة عن مواد مسرطنة فى النماذج الحيوانية لم يكن بالشىء المطمئن، خاصة وأن معدل استهلاك المبيدات الفطرية قد اقترب من ٧٥ مليون رطل سنوياً (NAS, 1987).

وفى هذا الصدد، فإنه بتقييم عدد ١١ مبيداً فطرياً، قد أمكن استنتاج أنه على الرغم من أن المساحة المعاملة بهذه المركبات تمثل فقط ١٠٪ من إجمالى المساحة المنـزرعة والمخصصة للمعاملة بالمبيدات سنوياً إلا أنه قد أمكن حساب أن ٦٠ ٪ من إجمالى الغذاء قد يكون مسبباً لخطورة كونه مسرطناً. وعلى الرغم من حدوث التفاوت لبعض المبيدات مثل كابتان captan، مانكوزيب mancozeb، بينومايل benomyl، والذى أمكن تحديده على بعض

المحاصيل الخاصة، إلا أنه لم تتواجد مبيدات فطرية مسببة للسرطان غير البينومايل قد تم التفاوت معها، الأمر الذى جعل عملية التنبؤ بخطر المواد المسرطنة مهمة شاقة وحساسة.

وعلى أية حال، فإنه طبقاً لنظام وطبيعة التركيب الكيميائى للمبيدات الفطرية واستخدامها بشكل واسع، فإن العديد من المواد القديمة والمشار إليها بعد ذلك، فقد تم إلغاء تسجيلها بسبب ما أحدثته من تأثيرات سامة بشكل واضح أثناء استخدامها. وعموماً، فمازال استخدامها مستمراً فى العديد من مناطق العالم والتى تفتقر إلى وجود الناحية التنظيمية للمبيدات. من جهة أخرى، فهناك بعض المركبات الكيميائية قد تم إزالتها من الأسواق بسبب ما أحدثته من أضرار بالصحة. وهناك مبيدات فطرية أخرى قد تم إخضاعها لعمليات إعادة البحث وإعادة التقييم بسبب الشكوك التى تدور حولها من حيث إمكانية كونها مركبات سامة أو نتيجة لعدم اكتمال نتائج تأثيراتها السامة خاصة فيما يتعلق بإحداثها للتشوهات وإحداثها للسرطان. وفيما يلى استعراض مبسط عن سمية بعض المبيدات الفطرية التى كانت أو ما زال بعضها فى نطاق الاستخدام والتطبيق على العديد من المحاصيل الزراعية سواءً بصورة شرعية أو غير شرعية.

١ - هكساكلوروبنـزين (سادس كلوريد البنزين)

Hexachlorobenzene

إن سمية الهكساكلوروبنـزين [Hexachlorobenzene, (HCB)] على الثدييات قد تم استعراضها ومراجعتها بواسطة العالم (Hayes, 1982) وهنا يجب عدم الخلط بينه وبين المبيد الحشرى هكساكلوروسيكلوهكسان (Hexachlorocyclohexane, lindane). بالنسبة للمبيد الفطرى هكساكلوروبـنزين، فمنذ نهاية الأربعينات مروراً بالخمسينيات كان ذلك المبيد مستخدماً بشكل كبير كمبيد فطرى كاسياً للبذور والتقاوى حيث كان يتم تطبيقه على تقاوى الحبوب على هيئة مسحوق جاف. وفيما بين عام ١٩٥٥ وعام ١٩٥٩ شوهدت حالات مثيرة من التسمم بالمبيد الفطرى (HCB) وكان أخر هذه الحالات تلك التى شملت ٤٠٠٠ حالة فى تركيا حينما قام الناس هناك باستهلاك الحبوب المعاملة أثناء الفترات التى انخفضت فيها إنتاجية الحبوب بشكل عام.

وبالنسبة لمجموعة أعراض التسمم، فقد أُطلق عليها اسم المرض الجديد (New disease) أو التقرح الأسود (Black sore) وقد تميزت الأعراض بظهور بثرات جلدية تنتشر عدواها بشكل وبائى وعند الشفاء تتبقى نُدب جلدية ملونة وينتاب المريض حالة من سقوط الشعر (Schmid, 1960; Wray *et al*., 1962). وفى أثناء هذه الأعراض، فإن الجلد يكون حساساً للضوء علاوة على تلون المنطقة الجلدية التى تم تعرضها للمبيد أو حتى المغطاة. وفى حالات التسمم الأشد خطورة، فقد ظهرت أعراض التهابات بالمفاصل مصحوبة بتقيحات (Cam and Nigogosyan, 1963). وعلى معظم المرضى الذين تم حجزهم بالمستشفيات، فقد لوحظ عليهم حدوث تضخم بالكبد، كما أن ما يقرب من ٣٠ ٪ من الحالات قد ظهرت عليهم كبر حجم الغدة الدرقية على الرغم من عدم حدوث تغيرات وظيفية بها.

وهذا المرض وما يشمله من أعراض قد لوحظ انتشاره بين العائلات حيث كان منتشراً بين الذكور بنسبة ٧٦ ٪ وفى الأطفال فيما بين الأعمار ٤ إلى ١٤ عاماً (بنسبة ٨١ ٪). ولقد كان الأطفال الصغار هم الذين معرضين لمرحلة الخطر بينما كان الأطفال حديثى الولادة والذين كانوا تحت الرعاية التمريضية، فقد ظهرت عليهم أضرار عُرفت باسم البثرات القرنفلية والتى كانت مصاحبة لنسبة ٩٥ ٪ من معدل الوفيات لهؤلاء الأطفال، أيضاً، فقد لوحظ أن تلك الأعراض كانت متعلقة بحدوث العدوى من خلال حبل المشيمة والنقل من خلال لبن الرضاعة الذى ينتقل إلى الأطفال حديثى الولادة من أمهاتهم اللاتى تغذين على حبوب ملوثة بالمبيد الفطرى HCB. بناءً على ذلك، فقد أمكن تحديد المادة المسببة لتلك الأعراض فى عام ١٩٥٨ وقامت الحكومة التركية بإيقاف استخدامه فى عام ١٩٥٩ وبدأ الاختفاء التدريجى لظهور حالات تسمم جديدة بحلول عام ١٩٦٣.

وكما هو الحال مع المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية، فإن مبيد HCB أظهر كل صفات الثبات الكيميائى والثبات البيئى وانخفاض معدل التدهور وبطء التحول الأيضى والميل إلى التراكم الحيوى بالأنسجة الدهنية والأعضاء الأخرى التى تتميز بارتفاع محتواها من الأغشية الليبيدية وقدرته على تحفيز إنزيمات المونوأوكسيجينيز الميكروسومية

(Microsomal monooxygenases) بالأنسجة. أما تعرض الحيوانات بصورة مزمنة لهذا المركب قد نتج عنه تضخم بالكبد وسقوط للشعر مع حدوث التهابات جلدية مصحوبة بظهور طفح جلدى يتبعه تكون نُدَب ملونة، فقدان لشهوة الطعام وسمية عصبية متمثلة فى زيادة الهيجان، تخلج وارتعاشات. أيضاً، فقد لوحظ انخفاض فى نشاط الجهاز المناعى بفئران التجارب وقد اتضح أن هناك علاقة بين زيادة ظهور أورام الكبد والغدة الدرقية وبين الجرعة من المبيد وذلك أثناء دراسة تأثيراته المزمنة على حيوانات الهامستر التى تعرضت للمبيد لمدة ٧٠ يوماً (Lambrecht *et al.*, 1982).

وعلى الرغم من أن مبيد HCB لم يكن مسبباً للطفرات على أنظمة الاختبار الميكروبية وكانت نتائجه سلبية فى اختبارات الطفرات السائدة المميتة إلا أنه قد تسبب فى إحداث تشوهات بالفئران الصغيرة (حدوث تشوهات كلوية وفى سقف الحلق) بينما فى الفئران الكبيرة قد تسبب فى حدوث تشوهات بالضلع الرابع عشر. وقد تبين أن هناك اختلافات معنوية فيما بين سلالات الفئران المعملية وذلك بالنسبة لحساسيتها لحدوث التشوهات. إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن الهكساكلوروبنـزين كان شديد السمية بصفة خاصة على أجنة الحيوانات أثناء نموها والتى تعتمد فى تغذيتها على المشيمة بل والأكثر أهمية من ذلك اعتمادها بعد الولادة على لبن الرضاعة مما يسبب حدوث استطالة بالكليتين وتضخم بالكبد وربما تأثيرات أخرى على الجهاز المناعى.

٢ – مركبات الزئبق العضوية Organomercurials

فى الماضى، كانت تستخدم المركبات الزئبقية المحتوية على مجموعة ألكيل، ألكوكسى ألكيل أو الأريل وذلك مثل مركبات ميثيل أو ميثوكسى إيثيل كلوريد الزئبق (methyl or methoxyethyl-mercuric chloride) وكذلك مركبات دايسيان داى أميد (Dicyandiamide)، فينيل ميركيوريك أسيتات (phenylmercuric acetate) ، توليل ميركيوريك أسيتات (tolylmercuric acetate)، إيثيل ميركيوريك بارا-تلويدين سلفانيليد (ethylmercuric *p*-toluene sulfanilide) ومواد أخرى شبيهة وذلك على هيئة مبيدات فطرية فى صورة مواد كاسية للتقاوى لمنع ظهور أمراض التقاوى الخاصة بتقاوى النجيليات،

الخضروات، القطن، فول الصويا وغير ذلك من المحاصيل الاقتصادية المهمة.

وعلى الرغم من معرفة السمية العصبية التى تسببها هذه المركبات، إلا أن استخدامها كان مستمراً حتى بداية السبعينات حينما حدثت حالات تسمم مأساوية على المستوى الفردى والجماعى والوبائى، مما نتج عنه اتخاذ القرار بتحريم ومنع استخدام مثل تلك المركبات. ومرة أخرى، فإن المشكلة كانت عموماً مصحوبة إما نتيجة تناول الحبوب أو البذور المعاملة بتلك المبيدات الفطرية كما حدث فى حالات التسمم الوبائية بالعراق أو كما حدث فى مدينة نيوميكسيكو من حوادث نتيجة لاستهلاك لحوم الحيوانات (الخنازير) التى تغذت على تقاوى معاملة (Curley *et al.*, 1971; Bakir *et al.*, 1973).

وعموماً، فإن سمية المبيدات الفطرية الزئبقية قد تم استعراضها وذلك من حيث ما تسببت فيه من حوادث للإنسان وذلك بواسطة العالمين (Edward *et al.*, 1991; Ecobichon, 1994 c). وبعد حالات التسمم الحاد لهذه المركبات، فإن علامات وأعراض التسمم تنشأ أساساً من فعل كاتيون الزئبق والتى تظهر تأثيراته بصورة أساسية على الجهازين الهضمى والإخراجى البولى (الكُلوى) (Koos and Longo, 1976). وعلى العكس من ذلك، فإن حالات التسمم المزمن عادة ما تحدث ببطء والتى غالباً ما تشمل معظم أجهزة أعضاء الجسم.

وعلى أية حال، فإن غالبية التأثيرات تكون مصحوبة بحالة من الضعف فى الأعصاب المحيطية والأعصاب الحركية والجهاز العصبى المركزى. وقد لوحظ أن الأطفال حديثى الولادة هم الأكثر حساسية لمركبات الزئبق العضوية وذلك كما تم ذكره من حادثة ميناماتا باليابان نتيجة للاستهلاك على المدى الطويل للأغذية البحرية الملوثة بمركب الميثيل زئبق. وبينما كانت الأمهات فى حالة الحمل والتى عادة ما كانت تظهر عليها أعراض التسمم، فإن الأجنة قد تركز بها معظم كميات الميثيل زئبق مما نتج عنه تأثيرات رهيبة على طبيعة نمو وتكوين الجهاز العصبى المركزى فى الأطفال حديثى الولادة، الأمر الذى نتج عنه توقف فى نمو المخ بهؤلاء الأطفال (Matsumoto *et al.*, 1965; Chang *et al.*, 1977; Tsubacki *et al.*, 1978). عموماً، فقد تم منع استخدام هذه المركبات الكيميائية فى العديد من الدول



إلا أنها ما زالت تستخدم للأسف الشديد بالعديد من الدول النامية ومن ثم فهى ما زالت تشكل مصدراً للخطورة على الصحة.

٣ - بنتاكلوروفينول Pentachlorophenol (PCP)

منذ أن تم استخدام تلك النوعية من المركبات بكميات كبيرة فى مجال صناعة دباغة الجلود، حفظ الأخشاب، صناعة الورق والسليلوز وفى الدهانات، فقد تم استبعاد هذه المواد من الاستخدام بسبب ما تم اكتشافه من أن المنتجات التجارية الناتجة من الصناعات سالفة الذكر كانت ملوثة بمركبات بنزوديوكسينات عديدة الكلورة (polychlorinated bibenzodioxines) وكذلك مركبات داى بنزو فيورانات (dibenzofurans) وبصورة أكثر من المشابهات سداسية وسباعية وثمانية الكلور. وعلى الرغم من أنه قد تم اعتبار أن هذه المشابهات أقل سمية من مركب (TCDD) إلا أن الدلائل التى أشارت إليها الدراسات على الحيوانات قد أكدت حقيقة أن الملوثات الموجودة فى مركب البنتاكلوروفينول (PCP) سواءً كانت الصورة التجارية أو الفعالة كانت هى المسئولة عن ظهور حالات التسمم.

فعلى سبيل المثال، عندما تم تغذية الفئران على المادة الفعالة من مركب البنتاكلوروفينول (PCP)، فقد تسبب ذلك فى حدوث تغيرات بأنشطة إنزيمات البلازما وزيادة أوزان الكبد والكُلى، وانحلال الخلايا الكبدية بالإضافة إلى حدوث تغيرات فى الكيمياء الحيوية للدم (انخفاض عدد كرات الدم الحمراء، انخفاض الهيموجلوبين وأيضاً ألبيومين السيرم). كذلك، فإنه عندما تم معاملة إناث الفئران لفترات زمنية طويلة بهذا المركب، فقد نتج عن ذلك تحجر كبدى وزيادة فى نشاط إنزيم المونوأوكسيجينيز الميكروسومى وزيادة فى وزن الكبد. وعموماً، فإن مركب البنتاكلوروفينول (PCP) لم يكن مسبباً للتشوهات فيالفئران ولم يتم اعتباره كمادة مسرطنة (Innes *et al.*, 1969; Johnson *et al.*, 1973; Schwetz *et al.*, 1977). إضافة إلى ما سبق، فقد تم الكشف عن وجود العديد من المشاكل البيئية التى صاحبت استخدم مركب (PCP) (Eisler, 1989).

أما فيما يتعلق بحالات تسمم الإنسان بمركب (PCP) التجارى، فعادة ما ظهرت نتيجة التعرض المهنى والتداول غير السليم وإهمال قواعد الصحة العامة (Jornes and

Schepens, 1993). ولقد لوحظ أن المركب يتم امتصاصه من خلال الجلد وهو من أكثر الطرق تعرضاً له وعموماً فقد أمكن الكشف عنه فى البول. أما التعرض لمستوى عالٍ له فإن ذلك قد ينتج عنه وفاة يسبقها ارتفاع فى درجة حرارة الجسم لتصل إلى (٤٢°م أو ما يعادل ١٠٨°ف)، زيادة العرق، جفاف، فقدان ملحوظ فى الشهية، انخفاض فى وزن الجسم، ضيق فى الصدر، صعوبة التنفس بعد المجهود، سرعة النبض، غثيان وقيء، صداع، عدم توافق حركى، ضعف عام، غيبوبة (Hayes, 1982). وعلى المستوى الخلوى، فإن البنتاكلوروفينول يعمل على عدم ازدواج تفاعلات الفسفرة التأكسدية من خلال الإنـزيم المستهدف (Na^+, K^+-ATPase) (Desaiah, 1977). ولقد لوحظ أن الناجون من حالة التسمم قد ظهرت عليهم حالات تهيج جلدية وتقشر فى الجلد مع تهيجات بالجزء العلوى من الجهاز التنفسى وربما حدوث أضرار بالوظيفة اللاإرادية والدورة الدموية.

٤ – الفثاليميدات Phthalimides

من أشهر مركبات تلك المجموعة نجد مركب الفولبيت (folpet) والكابتوفول (captofol) واللذان يعتبران من الفثاليميدات الحقيقية، أما بالنسبة لمركب الكابتان (captan) (الذى يعتبر النموذج الأصلى للتركيب) فهو فى حد ذاته يختلف عن تلك المجموعة بسبب احتوائه على حلقة الهكسان (انظر شكل ٣-٣٨). ولدراسة هذه المواد، فإنه يجب دراسة مركب الكابتان وذلك لأنه أقدم مركب كيميائى والأكثر كفاءة لهذا القسم إلا أنه قد نشأ خلاف وجدال طويل حول أن ذلك المركب يتسبب فى إحداث تشوهات خلقية وأمراض سرطانية.

ومنذ بداية عام ١٩٥١، فقد ظهرت المركبات التى تحتوى فى تركيبها على مجموعة ترايكلوروميثيل ثيو على ذرة النيتروجين (*N*-trichloromethylthio) والتى قد تميزت بكونها مبيدات فطرية ذات النشاط السطحى بشكل فعال. وبالنسبة لمركب الكابتان، فقد كان يتميز بكونه مبيداً فطرياً ورقياً ذات كفاءة وثبات خاصة لمكافحة الفطريات العنقودية على الفاكهة الرطبة، التفاح، جرب التفاح، التبقع الأسود فى الورد وكذلك كمبيد فطرى كاسياً للتقاوى (Cremlyn, 1979). بعد ذلك ظهر كل من المركبين الكابتوفول والفولبيت

كمبيدات فطرية ورقية. وبالنسبة لقيم الجرعات المميتة النصفية عن طريق الفم للمركبات الثلاثة فقد وصلت إلى ١٠٠٠٠ ملجم/ كجم فى الفئران. ولسوء الحظ، فإن هذه المركبات قد أصبحت مجالاً للخلاف والجدال حول ما أظهرته من نتائج اختباراتها المعملية وذلك بسبب تركيبها الكيميائى والذى يشابه التركيب الكيميائى لعقار الثاليدوميد (thalidomide) الذى اتضح أن له تأثيراً فعالاً فى إحداثه للتشوهات الخلقية. وقد تبين أن إعطاء جرعات يومية بمقدار ٥٠٠ ملجم/ كجم عند اليوم السابع والثامن للحمل فى حيوانات الهامستر، فقد نتج عن ذلك حدوث تشوهات. أما نتائج الدراسات على الأنواع الأخرى، فقد وجد أن بعضها ينفى ذلك التأثير التشوهى بينما البعض الآخر قد كان بمثابة نتائج غير قاطعة مما قد يؤدى إلى حدوث تفسيرات متضاربة.

وعموماً، فقد اتضح من نتائج الدراسات الطفرية أن هذه المركبات لها فعل مُطَفِّر إلا أن الدراسات على المدى الطويل التى تم إجراؤها مؤخراً قد دعمت موضوع استمرار التسجيل لهذه المركبات على الرغم من أن الكابتان قد تسبب فى إحداث أورام سرطانية بالإثنى عشر فى الفأر عندما تم استخدامه كنموذج حيوانى (Anon., 1982). وقد تم إعادة إجراء الدراسات لتحديد المستوى من الجرعة التى تعطى تأثيراً غير ملحوظ وذلك لأن الأورام التى أحدثها الكابتان قد تم ملاحظتها مع كل التركيزات من الكابتان والتى تم إضافتها على الغذاء الذى تم استخدامه فى الدراسات المعادة والتى لم يتم نشرها على الإطلاق.

من جهة أخرى، فقد تم إجراء دراسات خاصة ببداية الفعل المسرطن للمركب التجارى على الجلد فى الفئران (ولم يُذكر نسبة النقاوة)، وفى هذا الإطار، فقد أعلن العالم (Antony *et al.*, 1994) بأن مبيد الكابتان لم تكن له فاعلية كمادة مبدئة لسرطان الجلد ولكن كان له فعل تمهيدى ضعيف لبداية ظهور تكتلات خلوية بالنسيج الحرشفى الخاص بالحلمات (Captan showed no promoting activity but was a weak initiator of benign squamous cell papilomas).

وعلى الرغم من أن الميكانيكيات التى من خلالها يقوم الكابتان ونظائره بإحداث فعلها

السام على المستوى الخلوى غير معروفة، إلا أنه قد اتضح أن الكابتان يتفاعل مع المركبات الكبريتية الخلوية لإنتاج الثيوفوسجين (Thiophosgene) وهو مركب فعال غير ثابت. ومركب الفوسجين فى حد ذاته يمكنه أن يُسمم الخلايا من خلال تفاعله مع الإنزيمات المحتوية على مجاميع من السلفوهيدريل (SH -) أو مجاميع الأمينو أو الهيدروكسيل، والذى يُدعم ذلك الافتراض هو حقيقة أن تسمم الفطريات بهذه المركبات الثلاثة قد أمكن إبطالها بإضافة المركبات الكبريتية (Cremlyn, 1978). وقد قام بعض الباحثين بإثبات أن الجزىء بأكمله هو الذى يتفاعل مع مجاميع الكبريت بالخلايا لفطرية، ومن ثم فربما تكون هناك عدة ميكانيكيات التى من خلالها تقوم هذه المركبات بإحداث سميتها الخلوية. وقد أوضحت بعض التجارب أن الناتج الهدمى البخارى للكابتان هو الذى يرجع إليه الفعل المُطَفَّر، وهذا المُطَفِّر كان سريع التحلل إلا أنه كان يتكون بمستويات كبيرة جداً عند درجة الحموضة القلوية التى تتعلق بالتحلل المائى للجزىء. كذلك، فقد تبين أن هناك مواداً مُطَفِّرة منتشرة ترجع إليها الفاعلية البيولوجية وهى غير التى تُحدثها المكونات المتطايرة لذلك المبيد (Bidges *et al.*, 1972). ومن الأشياء الغريبة فى ذلك المجال، أنه لم تتكون مقاومة فطرية لمبيد الكابتان، بينما وجد أن الفطريات قد استطاعت أن تكون مقاومة لكل من الفولبيت والكابتوفول.

٥ – داى ثايوكرباميت Dithiocarbamates

إن مركبات الداى ميثيل وكذلك الإيثيلين بيس داى ثيوكرباميت [Dimethyl- and ethylene-bisdithiocarbamate, (EBDC)] قد تم البدء فى استخدامها كمبيدات فطرية منذ أوائل الخمسينات بشكل منتشر على مختلف أنواع الفواكه والخضروات. وعموماً فقد نشأت تسمية هذه المركبات من طبيعة أنواع كاتيونات المعادن الموجودة بتركيب هذه المواد. فعلى سبيل المثال، مركبى الداى ميثيل داى ثيو حامض الكرباميك المرتبطان بالحديد أو الزنك، أُطلق عليهما اسم الفربام والزيرام على التوالى، بينما مركبات (EBDC) التى تشتمل فى تركيبها على الصوديوم، المنجنيز أو الزنك، فقد أُطلق عليها أسماء نابام (nabam)، مانيب (maneb) و زينب (zineb) على التوالى. وكما هو موضح فى الشكل (٣-٣٨)، فإن هذه

المركبات الكيميائية عبارة عن تراكيب مؤلفة من عدة أجزاء بحيث تتميز بالثبات البيئى وتُعطى وقاية جيدة للأوراق بالإضافة إلى قلة سميتها الحادة، حيث إن قيم جرعاتها المميتة النصفية الحادة قد تجاوزت ٦٠٠٠ ملجم/ كجم، باستثناء مركب النابام الذى كانت جرعته الحادة المميتة النصفية كانت ٣٩٥ ملجم/ كجم. أما بالنسبة لمبيد المانكوزيب (mancozeb) فإنه عبارة عن خليط مؤلف من ملح الزنك مضاف إلى التركيب الكيميائى لمركب المانيب.

وعلى الرغم من تضاؤل سمية هذه المركبات على الحيوانات فى تجارب التغذية حتى ولو كانت الجرعات كبيرة، إلا أن قبول هذه المواد قد أصبح مشكوكاً فيه بسبب ما تقرر عن ظهور تأثيرات لهذه المركبات بصورة معاكسة على الصحة. فعلى سبيل المثال، فقد اتضح أن المانيب، النابام والزينب لهم تأثيرات على إحداث التشوهات (Petrova-Vergieva and Ivanova-Chemischanka, 1973). أما بالنسبة للمانكوزيب، فلم يتم إثبات أنه مُحدث للتشوهات فى الفئران ولكنه كان مرتبطاً بظهور الحيوانات المنوية بشكل غير طبيعى (Hemavathi and Ratiman, 1993). أما بالنسبة لتأثيرات المانكوزيب على الخلايا الحيوانية (من خلال أنظمة الاختبار خارج الجسم الحى *in vitro*) فقد تبين أن ذلك المركب شديد السمية حيث بلغت قيمة التركيز القاتل لـ ٥٠ ٪ من الخلايا إلى أقل من ١٥ ميكروجرام/ مل (Bayoumi *et al*., 2002). وبالنسبة لمبيد المانيب، فقد كان ملازماً لحدوث تأثيرات معاكسة متعلقة بإنتاج النسل (سمية جنينية، تغيرات فى العدد المعتاد من النسل الناتج من البطن الواحدة، معدل الحمل، دورة الشبق و نمو الجنين) (Lu and Kennedy, 1986).

كذلك، فقد تسبب المانيب فى إحداث أورام رئوية فى الفئران الصغيرة بينما الدراسات على الفئران الكبيرة كانت غير قاطعة (IARC, 1976). أيضاً، فقد اتضح أن ناتج التدهور والانهيار سواءً فى البيئة أو بأنسجة الثدييات لمركبات (EBDC) إلى مركب الإيثيلين ثيو يوريا (ETU)، قد نتج عنه تأثيرات مُطَفِّرة بسبب أن الناتج الهدمى (ETU) هو الذى يرجع إليه التأثير المُطَفِّر بل وإحداث التشوهات والسرطان ويضاد فعل الغدة الدرقية ومن ثم نشأت شكوك حول هذه المواد بالشكل الذى معه أصبحت مجالاً مطلوباً لإجراء المزيد من

الدراسات البحثية المتعمقة بشكل أوسع (IARC, 1976). هناك أيضاً، أدلة تشير إلى أن مركب (ETU) ربما يتم تكوينه نتيجة عمليات الطبخ للمنتجات الملوثة بمركبات (EBDC). وهناك القليل من الدراسات الحديثة التى أشارت إلى وجود أدلة تتعلق بالأضرار الصحية التى تُحدثها هذه المركبات.

من جهة أخرى، فلم يتم إرجاع حدوث السمية العصبية إلى المبيدات الفطرية التابعة لمجموعة (EBDC) سواءً على الحيوانات التجريبية أو الإنسان، باستثناء الجرعات العالية (Ecobichon, 1994 c). وفى إحدى الحالات التى حدث لها تسمم، فقد لوحظ حدوث تعرض مهنى بشكل مكثف عن طريق الجلد (فى خلال أسبوعين) وذلك لمركب الماندیزان (Mandizan) وهو خليط من مركبى المانيب والزينب، الأمر الذى نتج عنه حالات من الضعف العضلى، الدوخة، الإجهاد مع حالة من فقدان الحس، التحدث بطريقة غير واضحة، عدم توافق عضلى، فقدان للإدراك، تشنجات ارتجافية/ توترية والتى سريعاً ما ظهرت بعد التعرض الثانى (Israeli *et al.*, 1983). وقد ظهر تقرير حديث من البرازيل حول اثنين من المرضى المصابين بالشلل الرعاش (Parkinson's disease) واللذان كانا يعملان كعمال للرش، حيث كان معدل تعرضهما سنوياً لمركب المانيب لمدة تراوحت مابين ٤ إلى ٥ أعوام (Ferraz *et al.*, 1988).

وقد تحددت علامات وأعراض التسمم على عدم القدرة على المشى، صعوبة التحدث، ارتعاشات باليدين والأقدام، مشية ذات خطوات قصيرة بشكل يشبه حركة التروس وبطء الحركة. وعند امتداد الدراسة لتشمل ٥٠ من العمال الريفيين، فقد اتضح أن نسبة ٨٤ ٪ والذين كانوا يستخدمون مركب المانيب بطريقة غير صحيحة وبنوع من الإهمال، فقد ظهرت عليهم علامات وأعراض تسمم من الدرجة المتوسطة ولكنها شبيهة بما سبق ذكره. وقد كانت أصابع الاتهام تشير إلى أن تلك التأثيرات قد تكون بسبب محتوى المركب من المنجنيز وذلك على الرغم من عدم ارتفاع مستويات المنجنيز بالدم.

هناك دليل آخر قد يكون مشاركاً فى هذه التأثيرات وهو أحد نواتج تدهور مركبات (EBDC) وهو ثانى كبريتيد الكربون وهو فى حد ذاته عبارة عن سُم عصبى، وذلك على

الرغم من صعوبة تقبل هذا المستوى العالى من الامتصاص. أيضاً، فإنه من المعروف أن مركبات الداى ثيوكرباميت يمكنها أن ترتبط بعدة معادن ثنائية التكافؤ لتتكون بذلك معقدات أكثر ذوبانية فى الدهن تكون قادرة على الدخول والوصول إلى الجهاز العصبى المركزى (Ecobichon, 1994 c).

المُدَخِّنات FUMIGANTS

لقد تم استخدام هذه المواد بهدف قتل العديد من أنواع الآفات التى تشمل الآفات الحشرية، النيماتودا، بذور وحبوب الحشائش، الآفات الفطرية بالتربة وكذلك فى صوامع تخزين الحبوب النجيلية وأيضاً على محاصيل الفاكهة، الخضروات، الملابس والسلع الاستهلاكية الأخرى. وعموماً، فإن طريقة المعاملة بهذه المواد تتطلب بأن يتم إجراؤها فى الأماكن المغلقة وذلك لأن معظم هذه المنتجات عبارة عن مواد بخارية. والمُدَخِّنات تتراوح ما بين الأكريلونيتريل (acrylonitrile) وثانى كبريتور الكربون (carbon disulfide) إلى رابع كلوريد الكربون (carbon tetrachloride)، إيثيلين داى بروميد (ethylene dibromide)، الكلوروبكرين (chloropicrin) وأكسيد الإيثيلين (ethylene oxide). وبالنسبة لسمية هذه المواد، فإن الاهتمام والتركيز هنا سيكون مقتصراً فقط على عدة أمثلة منها والتى تكون الأكثر شهرة وإحداثاً للتأثيرات الضارة بسبب التعرض لها سواءً عن طريق الاستنشاق أو عن طريق التعرض (ملامستها للجلد أو دخولها للفم).

وعن طبيعة المواد المدخنة، فقد تكون تلك المواد على صورة سائلة مثل أيثيلين داى بروميد (ethylene dibromide)، داى برومو كلوروبروبان (dibromo chloropropane) أو الفورمالدهيد (formaldehyde) والتى سريعاً ما تتطاير وتتبخر على درجة حرارة البيئة. وقد تكون المواد المدخنة على هيئة مواد صلبة والتى ينساب منها الغاز السام عند تفاعلها مع الماء أو الرطوبة وذلك مثل فوسفيد الزنك أو نتيجة تفاعلها مع مادة حمضية وذلك مثل سيانيد الصوديوم أو سيانيد الكالسيوم. أو قد تكون المواد المدخنة عبارة عن غازات مثل الميثيل بروميد (methyl bromide)، سيانيد الهيدروجين (hydrogen cyanide) أو أكسيد الإيثيلين (ethylene oxide). وعموماً، فإن هذه المواد غير اختيارية، سريعة التفاعل ولها

سمية خلوية. وقد لوحظ أن هناك تفاوتاً كبيراً فيما بين هذه المواد من حيث الخصائص الطبيعية والكيميائية ومن ثم طبيعة أو طريقة استخدامها (Cremlyn, 1978).

وعلى أية حال، فإنه باتخاذ العناية اللازمة عند استخدام هذه المواد وأخذ الاحتياطات الأمنية المناسبة، فإنها ستكون قليلة التأثير إن لم يكون هناك نوع من التعرض المهنى، وذلك لأنه طبقاً للطبيعة البخارية لهذه المواد، فإنه عندما يتم فتح الأماكن المغلقة التى تم التطبيق فيها، فإن تلك الأبخرة ستكون سريعة الاختفاء. وعموماً، فقد أشارت التقارير إلى أن هناك دلائل تشير إلى وجود مستويات قليلة من متبقيات الإيثيلين داى بروميد، الميثيل بروميد ومواد أخرى بالعديد من عينات المواد الغذائية المختلفة والتى سبق معاملتها بهذه المواد. ولمزيد من وصف وشرح سمية المدخنات، فإن ذلك يمكن الرجوع إليه من خلال أحد المراجع التالية: (Hayes, 1982; Morgan, 1982). وفيما يلى استعراض القليل من المعلومات عن سمية بعض المواد المدخنة.

١ - الفوسفين Phosphine

تم استخدام الفوسفين بكثرة كمادة مدخنة للحبوب. والفوسفين (PH_3) ينساب أساساً من فوسفيد الألومنيوم (AlP) بفعل الرطوبة الطبيعية الموجودة بالحبوب على مدار الوقت الطويل، مما يُعطى حماية مستمرة أثناء عملية نقل الحبوب بالسفن. وقد تم وقوع حادثة خطيرة بسبب هذه المادة والتى نتج عنها مشاكل فى ميناء مونتريال بكندا (Wilson *et al.*, 1980). فى تلك الحادثة، فقد غادرت السفن المحملة بالحبوب من كندا متجهة إلى أوروبا وذلك بعد أن تم تدخينها بإضافة عدد معين من أكياس ولفائف من مادة فوسفيد الألومنيوم لكل طن تم تحميله بالسفينة أثناء عملية الشحن. وحيث إن الفوسفين أثقل من الهواء، فقد بدأ يغمر الحبوب بمعدل بطىء. وفى أثناء ذلك، فإن تلك السفينة أثناء رحلتها قد تعرضت لعاصفة عنيفة عند منطقة نوفاسكوتيا (Nova Scotia) ، الأمر الذى كان نتيجته أن يبدأ حدوث تسرب سريع لناتج هدم مركب فوسفيد الألومنيوم وهو الفوسفين.

وقد اتضح أن تلك المادة السامة قد بدأت تنفذ إلى أماكن إيواء طاقم السفينة وكذلك الضباط والذين بلغ عددهم ٢٩ من ٣١ إجمالى أعضاء طاقم السفينة وهم الذين أصبحوا فى

حالة إعياء حادة وكذلك طفلان كانوا من أحد أفراد عائلة أحد الضباط والذين قد تأثروا بدورهم بشكل خطير، حيث قد توفى أحدهم قبل أن يصل إلى المستشفى فى مدينة بوسطون. وعن أعراض التسمم بالفوسفين على البالغين فهى تشمل قصر التنفس، كحة، تهيج رئوى، غثيان، صداع وإجهاد. وقد أمكن الكشف عن تركيزات عالية من الفوسفين والتى قد تراوحت فيها بين ٢٠ إلى ٣٠ جزءاً فى المليون بالمساحات الفارغة عند منطقة الظهر الرئيسى للسفينة والذى من خلاله يتم دخول الهواء الخاص بنظام تهوية السفينة. وقد وصل مستوى الفوسفين فى بعض حجرات المعيشة إلى ٠,٥ جزء فى المليون. وعلى الرغم من أنه يمكن اعتبار ذلك الموقف على كونه عجيباً أو شاذاً، إلا أنه يوضح ظهور مشكلة ناتجة عن استخدام ذلك النوع من المواد فى جو مشبع بالرطوبة.

٢- إيثيلين داى بروميد / داى بروموكلوروبروبان

Ethylene Dibromide / Dibromochloropropane

حينما يتم استنشاق ذلك المركب بتركيزات عالية (أكثر من ٢٠٠ جزء فى المليون)، فإن الإيثيلين داى بروميد يمكن أن يسبب التهابات واستسقاء رئوى وذلك كما أوضحته التجارب التى تم إجراؤها على الحيوانات. وكما هو متوقع، فإن التعرض المتكرر لتركيزات قليلة ينتج عنه أضراراً بالكبد والكُلى يمكن أن تُشاهد على هيئة تغيرات مورفولوجية. ولقد لوحظ حدوث موت موضعى نسيجى لمنطقة الفص الأوسط المركزى بالكبد وكذلك أضرار بالأنيبيات القريبة الكلوية وذلك فى إحدى حالات الوفاة الناتجة عن التسمم والتى فيها كان ذلك الشخص قبل وفاته قد ابتلع ٤,٥ مليلتر من الإيثيلين داى بروميد.

ذلك المركب ونفس الشىء مع مركب [1,2-dibromo-3-chloropropane, (DBCP)] وجد أنهما يُحدثان تأثيرات سرطانية بخلايا النسيج الحرشفى بالمعدة وذلك بكل من الفئران الصغيرة والكبيرة (IARC, 1977). أيضاً، فقد وجد أن مركب (DBCP) يسبب عقماً فى ذكور الحيوانات وأنه عند مستوى من التركيزات قد تكون أقل من ٥ أجزاء فى المليون فإن لها تأثيراً معاكساً على الشكل الخارجى للخصيات وكذلك على عملية تكوين الحيوانات المنوية. وعلى أية حال، فإن هذه النتائج على الحيوانات قد ظهرت للضوء فقط عندما حدث

موقفاً مشابهاً من خلال ما تم كشفه فى العاملين القائمين بتصنيع هذه المادة. وهناك نتائج غير حاسمة تشير إلى أن مركب (DBCP) يكون مُطَفِّراً، حيث لوحظ أنه يسبب استبدال فيما بين القواعد النيتروجينية المزدوجة بالحمض النووى ولكن لا يسبب طفرة تغيير الإطار (frame-shift mutation) فى سلالات بكتريا السالمونيلا. وفى الدراسات على الحيوانات، من حيث تقييم درجة ظهور الطفرات السائدة المميتة، فقد أظهر مركب (DBCP) نتائج إيجابية فى الفئران الكبيرة ولكن لم تظهر نفس النتيجة على الفئران الصغيرة. وقد أظهر ذلك المركب أنه سام على الجهاز التناسلى فى كل من الأرانب والفئران الكبيرة (IARC, 1977).

مبيدات القوارض RODENTICIDES

إن العديد من الفقاريات بما فى ذلك الفئران الكبيرة والصغيرة، السنجاب، الخفافيش، الأرانب، حيوانات الظربان الأمريكى، القرود وحتى الأفيال، فى مناسبات معينة يمكن اعتبارهم آفات بالشكل الذى معه يجب التحكم فى تعدادهم. والقوارض وهى الأكثر أهمية والتى ينتمى إليها الفأر الأسود (*Rattus rattus*)، الفأر البنى أو النرويجى (*Rattus norvegicus*) والفأر المنزلى (*Mus musculus*) قد تم اعتبارهم من الآفات الفقارية التى تسبب المشاكل الخطيرة بسبب ما يقومون به كناقلات للعديد من الأمراض التى تصيب الإنسان. علاوة على ذلك، فإن بمقدورها استهلاك كميات كبيرة من ما يتم حصاده من محاصيل، مواد غذائية مخزنة مسببة بذلك إفساد وتلويث كميات أكبر من المواد الغذائية من خلال ما تفرزه عليها من بول وبراز وشعر وبكتريا مسببة للأمراض.

بناءً على ذلك فإنه من ضمن وسائل مكافحة الفئران، هو استخدام الوسائل الكيميائية التى تتمثل فى مبيدات القوارض. وعموماً، فإن مبيد القوارض لكى يكون فعالاً وآمناً، فيجب أن تتوفر فيه المعايير التالية: (١) ألا يكون غير مستساغ الطعم للأنواع المستهدفة، (٢) ألا يكون مسبباً للتحذير ومن ثم فإن الحيوان سوف يستمر فى التغذية عليه، (٣) عند حدوث الموت، فإن ذلك يجب وأن يظهر بطريقة تبدو وكأنها طبيعية حتى لا ينشأ نوع من الشك لباقى الأفراد الأخرى الناجين من فعله، (٤) يجب أن يعمل على أساس أن الحيوان المتأثر أو المتسمم به أن يخرج ويذهب بعيداً ليموت بالأماكن المفتوحة (وإلا فسوف تتسبب

الجثث المتعفنة فى إحداث العديد من الأضرار الصحيـة)، (٥) يجب أن يكون متخصصاً للنوع مع انخفاض سميته للحيوانات الأخرى التى قد تستهلك تلك الطعوم بشكل غير متعمد أو قد تتغذى على الحيوان القـارض المتسمـم (Cremlyn, 1978). وفى الحقيقة، فإن المواد المستخدمة كمبيدات للقوارض تمثل فى حقيقتها مدى متبايناً من التراكيب الكيميائية والتى لها ميكانيكيات فعل مختلفة بما يجعلها على الأقل تبدى محاولات ناجحة لتحقيق نوع من التخصص النوعى وهذا ما يوضحه الشكل (٣-٣٩) الذى من خلاله يتبين التراكيب الكيميائية المختلفة الممثلة لمبيدات القوارض.

Zn_2P_3 — **Zinc Phosphide**

$CH_2F-C(=O)-ONa$ — **Fluoroacetae**

$CH_2F-C(=O)-NH_2$ — **Fluoroacetamide**

$NH-C(=S)-NH_2$ (on naphthalene) — **ANTU**

OH, $CH_2-CH_2-C(=O)-O-CH_3$ — **Warfarin**

$C(=O)-CH-(C_6H_5)_2$ — **Diphacinone**

شكل (٣-٣٩): التراكيب الكيميائية الممثلة لمبيدات القوارض العضوية وغير العضوية والتى تنتمى للأقسام الكيميائية المختلفة.

ومع بعض المركبات الكيميائية، فقد أمكن تحقيق العديد من المميزات وذلك اعتماداً على الطبيعة الفسيولوجية والكيميائية الحيوية التى تشترك فيها القوارض. أما مع باقى مبيدات القوارض الأخرى، فإن مكان الفعل يكون مشتركاً فيما بين معظم الثدييات، إلا أن الميزة هنا تعتمد على سلوك الآفة الحيوانية أو على الجرعة التى يتم تناولها ومن ثم يحدث تقليل للتأثير السام على الأنواع غير المستهدفة.

وعلى الرغم من أن معظم مبيدات القوارض قد تم تجهيزها على هيئة طعوم سامة بشكل غير مستساغ الطعم للإنسان، مما يقلل من قوة وشدة الضرر، إلا أن هناك أرقاماً تذهل من حالات التسمم بمبيدات القوارض كل عام. بمعنى آخر، فإنه باستثناء عدد قليل من الحالات، فإن الحوادث الواقعة أو حالات الابتلاع المتعمد لمعظم مبيدات القوارض ينتج عنها مشكلة تسمم حاد بشكل جاد وخطير بمعنى أن الجرعة المبلوعة التى تم تناولها تكون كبيرة ومن ثم يتبعها ظهور علامات وأعراض التسمم التى يستطيع أن يقوم الطبيب برؤيتها. وكما هو الحال مع المنتجات المنزلية الأخرى، فإن حالات التسمم بمبيدات القوارض تكون أكثر شيوعاً فيما بين الأطفال مما يكون معه الضرر إضافياً نتيجة قلة وزن الجسم بالنسبة للجرعة المتناولة. وعن سمية الأقسام المختلفة من مبيدات القوارض، قد تم استعراضها بشكل مفصل وشامل وعلى القارئ الرجوع إلى أحد المراجع التالية للحصول على المزيد من التفاصيل (Hayes, 1982; Ellenhorn and Barceloux, 1988) وذلك من أجل الحصول على تغطية متعمقة للموضوع.

وعلى أية حال، فإن العديد من المركبات غير العضوية والتى تشمل كبريتات الثاليوم، أكسيد الزرنيخ، الأملاح الزرنيخية الأخرى، كربونات الباريوم، الفوسفور الأصفر، فوسفيد الألومنيوم وفوسفيد الزنك، فقد تم استخدامهم جميعاً كمبيدات قوارض. إضافة إلى ذلك، فقد تم استخدام خليط من سيانيد الصوديوم مع كربونات الماغنسيوم وكبريتات الماغنسيوم اللامائية فى الأرانب وجحور حيوان المول، مما ينتج عنها غاز سيانيد الهيدروجين الذى ينساب ببطء عند ملامسة الرطوبة لهذا الخليط. كذلك، فهناك مركبات كيميائية طبيعية المنشأ أو عضوية مخلقة تشمل الإستركنين (strychnine) العنصل الأحمر (جليكوزيدات العنصل) وكذلك الددت (DDT) الذى كان يستخدم فى الماضى. وعموماً، فإن جميع هذه المواد غير متخصصة، بمعنى أنها شديدة السمية للأشكال الأخرى من الحياة وباستثناء فوسفيد الزنك، فقد تم التخلى عن معظم هذه المواد من أجل استخدام المواد الكيميائية ذات التخصص الاختيارى للأنواع المستهدفة من آفات القوارض المراد مكافحتها. وفيما يلى استعراض مبسط عن سمية بعض المركبات الممثلة لمبيدات القوارض.

١ – فوسفيد الزنك Zinc Phosphide

تم استخدام هذه المادة فى الشعوب النامية بسبب كونها رخيصة الثمن علاوة على كفاءتها كمبيد قوارض. وسمية هذه المادة تعتمد على أساس أن الفوسفين (PH_3) الذى يتكون نتيجة تفاعلات التحلل المائى بالماء بالمعدة بعد تناولها. والفوسفين فى حد ذاته يسبب تأثيرات سامة خلوية بشكل واسع يشمل موت موضعى بالتنكرز بخلايا القناة الهضمية ومسبباً أضراراً بالأعضاء الأخرى مثل الكبد والكُلى. وعلى الرغم من أن فوسفيد الزنك الرطب تنبعث منه رائحة السمك المتعفن غير المحببة، إلا أنه مقبول من حيث استخدامه فى عمل طعوم بتركيزات تتراوح ما بين ٥ , ٠ إلى ١ ٪ للقوارض.

وعموماً، فإنه نادر ما تحدث حالات تسمم فى صورة حوادث للبالغين، إلا أن المشكلة تكون بالنسبة للأطفال. لذلك، فقد قام العالم (Hayes, 1982) بإعادة حصر حالات التسمم الناتجة عن استنشاق غبار فوسفيد الزنك من الحبوب المعاملة، والتى بناءً عليها ظهرت علامات التسمم التى كانت متمثلة فى حدوث قيىء، إسهال، إزرقاق لون البشرة، سرعة ضربات القلب، عدم الشعور بالراحة، حمى، ظهور الألبيومين فى البول (البول الزلالى) وذلك فى خلال عدة ساعات من التعرض. من جهة أخرى، فإن مادة فوسفيد الزنك وجد أنها المادة المفضلة للانتحار فى مصر. ومن علامات وأعراض التسمم بهذه المادة تلك التى تشمل الغثيان، القيىء، الصداع، الإصابة بالدوار، صعوبة التنفس، ارتفاع الضغط، استسقاء رئوى وتشنجات. وعموماً، فإن الجرعات منه التى تتراوح ما بين ٤٠٠٠ إلى ٥٠٠٠ ملجم وجد أنها مميتة، إلا أن بعض الأفراد قد ظلوا على قيد الحياة بعد أن تناولوا جرعات تراوحت ما بين ٢٥٠٠٠ إلى ١٠٠٠٠٠ ملجم وذلك إذا ما كان القيىء سريعاً. وعموماً، فإن عمليات إزالة التلوث وإجراء العلاج السريع بالشكل المناسب غالباً ما تنجح إذا ما تم البدء بها سريعاً.

٢ – حمض الفلوروأسيتيك ومشتقاته

Fluoroacetic Acid and Derivatives

إن من المركبات التابعة لذلك الحامض نجد فلوروأسيتات الصوديوم (مركب 1080)

وكذلك فلوروأسيتاميد (مركب 1081) وهما مركبان يتميزان باللون الأبيض، عديمى الرائحة وعديمى الطعم. ونظراً للسمية الشديدة لتلك المادتان، فقد تم فرض القيود على استخدامها فى تحضير الطعوم السامة. وكل من المادتين يتم امتصاصهم جيداً من خلال القناة الهضمية. والسمية الحادة الفمية للفلوروأسيتات فى الفأر قدرت بحوالى ٠,٢ ملجم/كجم، بينما بالنسبة للفلوروأسيتاميد فتقدر بحوالى من ٤ إلى ١٥ ملجم/كجم. وبالنسبة لميكانيكية الفعل، فتشمل اندماج الفلوروأسيتات إلى المرافق الإنزيمى (A) المحتوى على الفلوروأسيتيل (fluoroacetyl-coenzyme A) الذى يتكثف مع الأوكسالوأسيتات لتكوين الفلوروسيترات الذى له قدرة على تثبيط إنزيم الأكونيتيز (aconitase) ويمنع تحول السترات إلى أيزوسترات فى دورة كربس. وتثبيط هذا النظام بواسطة الفلوروسترات ينتج عنه انخفاض فى معدل أيض الجلوكوز والتنفس الخلوى كما تتأثر بذلك الطاقة المخزنة بالأنسجة. وهذه المواد لوحظ أنها تؤثر بدرجة متساوية على كل من الفئران الصغيرة والكبيرة بسبب ارتفاع المعدل الأيضى بالأنسجة الحساسة للتثبيط.

وقد تم استنتاج قيمة الجرعة المميتة من الفلوروأسيتات فى الآدميين والتى كانت تتراوح ما بين ٢ إلى ١٠ ملجم/كجم. وقد لوحظ أن الأعراض على القناة الهضمية تبدأ مشاهدتها فى خلال ٣٠ إلى ١٠٠ دقيقة بعد تناول المركب. وتبدأ الأعراض بظهور غثيان، قيئ، ألم بالبطن والذى يتغير إلى سرعة فى ضربات القلب وانقباضات عضلية، انخفاض فى الضغط، فشل كلوى، تقلصات عضلية وبعض الأعراض الخاصة بالجهاز العصبى المركزى مثل الإثارة، ذهول، نوبات مرضية وغيبوبة. وقد أشارت الفحوصات النسيجية للعينات المأخوذة من الجثث بعد الوفاة إلى حدوث انحلال المخيخ وضموره. وعلى الرغم من عدم معرفة أى مادة ترياقية (مضادة للتسمم) لعلاج حالات التسمم بالفلوروأسيتات، إلا أن العلاج بمادة الجليسرول مونوأسيتات (glycerol monoacetate) أثبتت أنها مفيدة فى علاج القرود التى حدث لها تسمم.

٣- ألفانفثيل ثيويوريا (أنتو) α-Naphthyl Thiourea (ANTU)

بعد اكتشاف أن مركب الفينيل ثيويوريا كان مميتاً للفئران ولكن لم يكن ساماً للآدميين،

تم بعدها إدخال مركب الأنتو (ANTU) على أساس أنه مبيد قوارض يتميز بصفة الاختيارية نسبياً (Richter, 1946). وقد تبين أن هناك مدى واسعاً من قيم الجرعات الحادة المميتة النصفية عن طريق الفم (Acute Oral LD_{50}) لهذا المركب تجاه الأنواع المختلفة من أنواع الكائنات التى تم اختبار ذلك المركب عليها، حيث قد أظهر الفأر أنه الأكثر حساسية عند جرعة ٣ ملجم/ كجم بينما كانت القرود هى الأقل حساسية عند جرعة ٤ جرام/ كجم.

وعموماً، فإن ميكانيكية الفعل الدقيقة غير معروفة بالضبط، لكن هناك شكوك حول أن مركب الأنتو (ANTU) يتحول حيوياً بداخل جسم الكائن الحى (*in vivo*) إلى مركب وسيط فعال. ولقد أظهرت صغار الفئران مقاومة للمركب بينما الفئران الأكبر عمراً كانت تستطيع تحمله مما دل على أنه ربما تكون إنزيمات المونوأكسيجينيز الميكروسومية (Microsomal Monooxygenases) فى صغار الفئران يمكنها أن تعمل على أيض للمركب بسرعة كبيرة ليتحول إلى نواتج غير سامة، بينما فى الفئران المتقدمة فى السن، فهى إما أن يكون مستويات إنزيمات المونوأكسيجينيز منخفضة أو أن تكون درجة التثبيط لهذه الإنزيمات كانت قليلة ومن ثم كان هناك نوع من الحماية (Boyd and Neal, 1976).

من جهة أخرى، فإن مركب الأنتو يسبب حالة من الاستسقاء الرئوى، الارتشاح الدموى بالأغشية البطنية كنتيجة لفعل المركب على الشعيرات الرئوية. وقد أشارت الدراسات التى استخدمت مركب الأنتو المُعَلّم إشعاعياً بذرات من النظير المشع للكبريت (^{35}S) وكذلك النظير المشع للكربون (^{14}C) أن ذلك المركب يرتبط تساهمياً بالجزيئات الكبيرة بالرئة والكبد (Boyd and Neal, 1976). وبعد التعرض لمركب الأنتو، فهناك عديد من التأثيرات الكيميائية الحيوية مثل حدوث تغيرات فى أيض الكربوهيدرات، إثارة أو تنبيه للغدة الأدرينالية وكذلك أن يتفاعل المركب مع مجاميع السلفوهيدريل، إلا أنه لم تكن أى من هذه الظواهر ما يدل على وجود علاقة بعلامات التسمم التى تمت ملاحظتها.

وعلى الرغم أنه يبدو أن الإنسان مقاوم جداً لحدوث التسمم بمركب الأنتو، إلا أن ذلك ربما يرجع إلى أن الكميات المتناولة منه تكون غير كافية وذلك لأن حالات التسمم بهذا المركب قد ظهرت على هيئة زيادة فى ما تفرزه شُعَب القصبات الهوائية من إفرازات رغوية

بيضاء غير مخاطية تحتوى على القليل من البروتين، استسقاء رئوى وصعوبة التنفس (Hayes, 1982).

٤ - مضادات التجلط Anticoagulants

مع بداية اكتشاف أن مركب الكومارين أو ما يُعرف بالوارفارين [3-(α-acetonylbenzyl) -4-hydroxycoumarin, Warfarin] والذى تم فصله من نباتات البرسيم الفاسدة، أنه يعمل كمادة مضادة للتجلط من خلال تضادها لفعل فيتامين (K) فى تخليق عوامل التجلط (عوامل II، VII، IX، X)، فقد تم منذ ذلك الحين استخدامه على أنه مبيد للقوارض. وعموماً، فقد لوحظ أن عملية منع التجلط تتأخر من ٨ إلى ١٢ ساعة بعد تناول الوارفارين، ولذلك فإنه مع هذه الفترة من الوقت، فإن ذلك يكون معتمداً على فترة نصف العمر لعوامل التجلط المختلفة (Katona and Wason, 1986).

وفى حقيقة الأمر، فإن درجة أمان الوافرارين كمبيد للقوارض تعتمد على حقيقة ضرورة تكرار أو تعدد الجرعات قبل ظهور التسمم وبالتالى، فإن الجرعات المنفردة ستكون ذات تأثير طفيف. وعلى أية حال، فإن ظهور صفة المقاومة فى الفئران لمبيد الوارفارين بالخمسينات قد دفعت العلماء إلى البحث عن مركبات جديدة واكشاف العلاقات بين التركيب والفعالية مما أدى إلى ظهور مركبات تسمى بالسوبر وارفارين (superwarfarins) وذلك مثل مركبات بروديفاكوم (brodifacoum)، بروماديولون (bromadiolone)، كوماكلور (coumachlor)، داى فينوكومارين (diphenocoumarin) وقسم جديد من مركبات مضادات التجلط وهو قسم الإندانيديونات (indanediones) مثل مركبات داى فاسينون (diphacinone)، كلوروفاسينون (chlorophacinone)، بيندون (pindone) والتى تتميز بأنها أكثر ذوبانية فى الماء. وعموماً، فإن جميع هذه المواد الجديدة تختلف فيما بينها من حيث درجة السمية الحادة، سرعة الفعل وأيضاً تقبل الحيوان القارض لها. وعموماً، فإنه حتى لحظة كتابة تلك السطور، فلم تدل الأبحاث المنشورة على ظهور صفة المقاومة تجاه هذه المركبات.

من جهة أخرى، فإنه نادراً ما يحدث تسمم للإنسان بهذه المواد وذلك لأنها موزعة فى

الحبوب المكونة للطعوم السامة. وعلى أية حال، فهناك أعداد غير قليلة من محاولات الانتحار أو محاولات للقتل. ومن الأمثلة الشهيرة على التسمم بمبيدات القوارض، الحالة الشهيرة للعائلة الكورية التى تناولت حبوب الذرة المُحَمَّل عليها الوارفارين والتى كانت مُحضرة أساساً لتكون طعوماً سامة ومن ثم ظهرت على أفراد هذه العائلة علامات وأعراض التسمم (Lange and Terveer, 1954; Hayes, 1982; Jones, 1984; Lipton; 1984; Katona and Wason, 1986). وفى هذه الحالة، فإنه بعد تناول الطعوم لفترة، فقد ظهرت حالات من نزيف اللثة والأنف وظهور كدمات وتورمات دموية عند الركبة والكوع والأرداف، نزيف بالقناة الهضمية (ظهور البراز بلون قطران داكن نتيجة انحلال كرات الدم الحمراء وخروج الهيموجلوبين الأحمر منها وتأثره بعصارة المعدة وتأكسده وتحوله إلى اللون الأسود)، وجود الدم فى البول مصحوب بألم فى البطن أو بأسفل الظهر. وقد اتضح أن علامات وأعراض التسمم تظل لعدة أيام بعد توقف التعرض، خاصة فى حالة مركبات السوبر وارفارين والتى تتميز بطول فترة نصف حياتها البيولوجية. فعلى سبيل المثال، البروديفاكون (brodifacoun) كان يستغرق ١٥٦ ساعة مقارنة بالوارفارين الذى كانت فترة نصف حياته وصلت إلى ٣٧ ساعة (Katona and Wason, 1986). أما فى حادثة العائلة الكورية، فقد أمكن تقدير معدل استهلاك الوارفارين والذى اتضح أنه فى حدود ١ إلى ٢ ملجم/ كجم/ يوم لفترة ١٥ يوماً بينما ظهرت علامات وأعراض التسمم بعد فترة ٧ إلى ١٠ أيام من بداية التعرض، وقد توفى شخصان من ١٤ فرداً قد تأثروا بسبب عدم تلقيهم أى نوع من العلاج (Lange and Terveer, 1954).

الاستنتاجات CONCLUSIONS

فى بداية الاستنتاجات، يجب التنويه بل والتأكيد على عدم وجود ما يسمى بالمبيد الآمن بالشكل المطلق أو غير الضار والسبب فى ذلك أن المبيد فى البداية مادة سامة لإحدى صور الحياة وهى الآفة المستهدفة. بناءً على ذلك، فإنه نظراً لتنوع التراكيب الكيميائية لمبيدات الآفات، فقد تنوع بناءً عليه التأثير والنشاط البيولوجى الذى تُحدثه تلك المركبات مما ترتب عليه صعوبة وضع تقسيمى لها من حيث الأضرار التى تُحدثها على الصحة. لذلك، فقد

كانت هناك عدة تساؤلات فى كيفية تقسيم تلك المبيدات. هل ينبغى أن يكون التقسيم مبنياً على أساس قيم السمية الحادة فقط ؟ هل يجب أن يكون التقسيم مبنياً على أساس طرق التعرض سواءً عن طريق الفم أم الجلد أم الاستنشاق وذلك للمادة الفعالة أم للمستحضر المركز ؟. بناءً على ذلك، فإذا كان التقسيم معتمداً على قيم السمية الحادة فقط على أساس أنه قد تم تحديد الهدف النهائى للتأثير، فمن المعروف أن قيم تلك الجرعات الحادة النصفية (LD_{50}) عبارة عن قيم تقديرية تم استنتاجها ولذلك فهى تقع فى مدى من حدود الثقة مما قد ينتج عنه تداخل فيما بين حدود كل قسم كيميائى وآخر.

بناءً على ذلك، فإنه منذ عام ١٩٧٢، قامت لجنة الخبراء بالمبيدات بوضع نظام تقسيمى لمبيدات الآفات يعتمد على قدرته على التمييز فيما بين المبيدات من حيث الأضرار التى تسببها تلك المبيدات إن كانت شديدة أو قليلة. وبعد إجراء العديد من التعديلات على ذلك النظام التقسيمى، فقد أمكن الوصول إلى الصيغة النهائية منذ عام ١٩٧٥. ونظراً لأهمية ذلك التقسيم، قد أمكن وضعه فى الجدول (٣-١٩).

جدول (٣-١٩): تقسيم مبيدات الآفات تبعاً لأضرارها التى تم تقييمها على أساس قيم الجرعات المميتة النصفية (LD_{50}) على الفئران المعملية وذلك طبقاً لتوصيات منظمة الصحة العالمية (WHO).

القسم	درجة الضرر	الجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) للفأر (ملجم/ كجم من وزن الجسم).			
		عن طريق الفم		عن طريق الجلد	
		مواد صلبة	مواد سائلة	مواد صلبة	مواد سائلة
I a	شديدة/ بالغة الضرر	≤ ٥	≤ ٢٠	≤ ١٠	≤ ٤٠
I b	عالية الضرر	٥-٥٠	٢٠-٢٠٠	١٠-١٠٠	٤٠-٤٠٠
II	متوسطة الضرر	٥٠-٥٠٠	٢٠٠-٢٠٠٠	١٠٠-١٠٠٠	٤٠٠-٤٠٠٠
III	خفيفة الضرر	> ٥٠٠	> ٢٠٠٠	> ١٠٠٠	> ٤٠٠٠
III +	من غير المحتمل أن تشكل ضررًا فى حالة استخدامها الطبيعى	> ٢٠٠٠	> ٣٠٠٠	-	-

مأخوذة عن (Copplestone, 1988).

ومن المهم أن نتدارك أن قيمة الجرعة المميتة النصفية (LD_{50}) والتى تعطى معلومات

عن أى مبيد، فإنها ليست عبارة عن قيمة المتوسط إلا أنها عبارة عن أقل قيمة لحد الثقة لأكثر جنس حساسية، ومن ثم مما يضمن فى النهاية إيجاد أكبر عامل أمان بالتقسيم. وعموماً، فإنه للحصول على المزيد من التفاصيل عن بعض مشاكل ذلك التقسيم مثل مبيدات القوارض (عالية السمية للفئران لكنها لا تُحدث نفس الضرر للإنسان) وكذلك الباراكوات (منخفض السمية على الجلد لكنه يسبب تأثيرات مميتة إذا ما تم ابتلاعه) وغير ذلك من حالات صعبة التقسيم، فعلى المهتم الرجوع إلى البحث الذى نشره العالم (Copplestone, 1988) والذى قال فيه أن التقسيم عبارة عن نقطة التقاء ما بين العلم والتطبيق كوسيلة مفيدة يتسلح بها الطب الوقائى.

إضافة إلى ما سبق، فإن ما تم الإشارة إليه من تأثيرات سامة تُحدثها مبيدات الآفات سواءً كانت مبيدات حشرية أو فطرية، حشائشية أو لمكافحة القوارض إلى غير ذلك من مبيدات، فإنها فى النهاية تأثيرات سامة أو ضارة قد تم ملاحظتها وقياسها والتعبير عنها، إلا أن ما زالت الأبحاث والدراسات تكتشف العديد من إحداث المبيدات للتأثيرات التى كانت غير مقروءة أو غير ظاهرة حتى فترة قصيرة وذلك مثل التأثير على النظام الهرمونى وإتزانه وإحداث الخلل به سواءً بالثدييات أو بالكائنات الحية الأخرى غير المستهدفة (زيدان ١٩٩٩). أيضاً التأثيرات المسرطنة والتى قد قامت وكالة حماية البيئة بكشفها (أنظر الجزء الرابع من قائمة الملحقات) وكذلك التأثيرات الطفرية وإمكانية إحداث المبيد للتشوهات ودرجة إنتقال المبيدات من خلال المشيمة وإفرازها من خلال لبن الرضاعة إلى غير ذلك من تأثيرات قد جذبت انتباه العديد من الباحثين للإجابة على هذه التأثيرات بشكل قاطع.

بناءً على ذلك، فإن الطريق ما زال طويلاً أمام الباحثين حتى يمكن التوصل إلى أقل مستوى ممكن من حدوث الضرر الناتج عن استخدام المبيدات المخلقة. ولذلك، فقد بدأ الاتجاه الفعلى إلى اتباع العديد من طرق ترشيد استخدام المبيدات فى مكافحة الآفات من خلال اتباع العديد من المحاور الإستراتيجية للحد من مشاكل وأضرار المبيدات والآفات وذلك كما أشار إليه كل من (زيدان ٢٠٠١، الزميتى ٢٠٠٣). أيضاً، فقد بدأت المشاركة الفعلية للمبيدات الحيوية بأنواعها من (بكتريا، فطريات، نيماتودا، فيروسات وغيرها من

وسائل حيوية ذات تأثيرات بيولوجية متخصصة) بجانب المبيدات المخلقة كيميائياً فى مكافحة الآفات تحت مظلة الإدارة المتكاملة لمكافحة الآفات [Integrtaed Pest Management (IPM)].

الفصل الرابع

التأثيرات السامة للمعادن

الفصل الرابع

التأثيرات السامة للمعادن

التأثيرات السامة للمعادن

١ ـ مقدمة:

قد يتبادر سؤال فى بعض الأذهان عن ما هو المقصود بكلمة معدن ؟ ولذلك، فإنه فى البداية يجب تعريف هذه الكلمة. تم تعريف المعادن فى مجملها على أنها مجاميع من العناصر طبيعية المنشأ والتى تشترك فيما بينها فى بعض الخصائص مثل عدم الشفافية (Opacity)، القابلية للدانة والتطريق (Ductility)، اللمعان (Luster)، كما أنها موجبة الشحنة (Electropositive) ولذلك، فإن لها الميل لفقد إلكترونات كما أن لها خاصية التوصيل الحرارى والكهربى. وفيما بين العناصر المعدنية، مجموعة المعادن العادية وأيضاً المعادن الثقيلة (Heavy metals) والتى تتميز بأنها المجموعة من العناصر التى تكون كثافتها أكبر من ٥ جرام/ سم٣ والتى لها تأثيرات سامة بدرجة معنوية عند التعرض لها.

إن المعادن تختلف عن غيرها مِن المواد السامة فى أنها غير مُصنّعة ولا حتى يمكن هدمها بواسطة الإنسان. ومع ذلك، فإن استغلال الإنسان لها كان له أكبر الأثر من حيث تأثيرها على الصحة العامة وذلك من خلال عاملين أساسيين: الأول من خلال انتقالها فيما بين المكونات البيئية من هواء و ماء وتربة وغذاء والثانى عن طريق الأنشطة الصناعية المختلفة التى تحدث بفعل الإنسان ومن كلا الحالتين حيث نجد أن المعادن يعاد توزيعها طبيعياً فى البيئة بواسطة الدورات البيولوجية.

فعلى سبيل المثال، نجد أن ماء المطر يعمل على إذابة الأحجار والصخور والمعادن الخام ونواتجها المذابة مما يؤدى إلى انتقالهم طبيعياً إلى التيارات المائية والأنهار وبالتالى إلى المحيطات حيث تترسب أو يتم توزيعها مرة أخرى بمياه الأمطار ليتم ترسبها فى مكان آخر على سطح الأرض. وبالنسبة لانتقال هذه المعادن عن طريق الدورات البيولوجية فقد وجد أنه تحدث عملية تركيز حيوى (Bioconcentration) بواسطة الكائنات المختلفة من نباتات وحيوانات مما يتسبب عنه دخول هذه المعادن إلى الدورات الغذائية.

من جهة أخرى، فقد وجد أن للأنشطة المختلفة للإنسان تأثير على زيادة وجود المعادن

فى البيئة، حيث إنه من المحتمل أن تكون المعادن من أقدم المواد السامة التى عرفها الإنسان. فقد بدأ استخدام الرصاص قبل ٢٠٠٠ عام قبل الميلاد حيث بدأت الأنشطة الصناعية البدائية حيث كان يتم إنتاجه من المصادر الخام له أو نتيجة لعمليات صهرالفضة وتنقيتها وبالتالى يظهر الرصاص كناتج ثانوى. أيضاً، فقد وجد فى الكتابات الإيبوقراطية القديمة التى يرجع تاريخها إلى ٣٧٠ عاماً قبل الميلاد أنها تشير إلى وصف حالات المغص أو آلام البطن فى الإنسان الذى يقوم باستخلاص المعادن. كذلك، فإنه فى الكتابات العبرية القديمة (٣٧٠-٢٨٧ عاماً قبل الميلاد) وأيضاً فى الفترة ما بين عام ٢٣ إلى ٧٩ بعد الميلاد تم الإشارة إلى وجود الزرنيخ والزئبق.

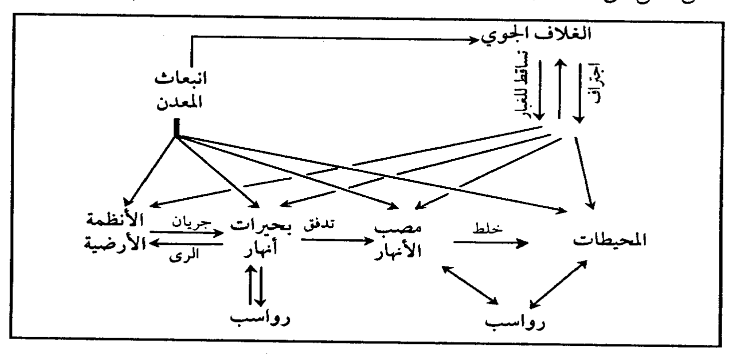
أيضاً لوحظ فى الكتابات الفرعونية القديمة أن الزرنيخ كان يتم إنتاجه نتيجة لعمليات صهر النحاس والقصدير وذلك لتجميل المقابر المصرية القديمة وتلوينها وزخرفتها. أما بالنسبة للكادميوم فقد تم التعرف عليه أول مرة كمعدن خام يحتوى على كربونات الزنك كان فى عام ١٨١٧ ميلادية. والآن، فإن حوالى ٨٠ عنصراً من إجمالى العناصر التى بلغت ١٠٥ بالجدول الدورى للعناصر قد تم اعتبارها كمعادن وأن أقل من ٣٠ منها قد اتضح أن لها المقدرة على أحداث تأثيرات سامة على الإنسان. من جهة أخرى، فإن من أوائل مظاهر التسمم التى عرفها الإنسان نتيجة للتسمم بالمعادن الثقيلة كانت فى صورة آلام حادة مثل مغص القولون البطنى كنتيجة للتسمم بالرصاص أو حدوث إسهال دموى واحتباس بولى نظراً لتناول الزئبق.

وعلى المستوى البيئى، فإن المشاكل التى أحدثتها المعادن بالمكونات البيئية قد بدأت منذ أن ازدادت العمليات الصناعية حتى لوحظ ازدياد وجود الرصاص فى الثليج وتبع ذلك إضافة عنصر الرصاص إلى الجازولين فى العشرينات مما أدى إلى حدوث تغيرات فى الصفات الطبيعية و الكيميائية للمكونات البيئية الطبيعية (مِثل انخفاض قيمة درجة الحموضة *p*H) مما قد يؤدى إلى تكون الأمطار الحمضية.

إضافة إلى ما سبق، فقد لوحظ أن المعادن يُعاد توزيعها بشكل طبيعى بالبيئة وذلك من خلال الدورات الجيولوجية والبيولوجية والتى يوضحها الشكل (٤-١). فنجد أن مياه

الأمطار تذيب الأحجار والصخور والمواد الخام ومن ثم تنتقل المواد المفتتة بشكل فيزيائى إلى التيارات المائية والأنهار وبعدها تترسب أو تنتقل تلك المواد إلى المحيط لتترسب في القاع أو يتم انتقالها مرة أخرى لتتمركز بمكان آخر على الكرة الأرضية. وعموماً، فإن الدورات البيولوجية لوحظ أنها تشمل عمليات التركيز الحيوى بواسطة النباتات والحيوانات ودخول تلك المعادن إلى الدورات الغذائية. تلك الدورات الطبيعية لوحظ أنها تتجاوز دورة النشوء للمعدن نفسه كما هو فى الزئبق. من جهة أخرى، فنظراً للنشاط الصناعى للإنسان، فقد ساعد ذلك على قِصر فترة بقاء المعدن على صورته الخام وذلك لعمل مركبات جديدة وربما يزيد من توزيعه على مستوى العالم.

وبالفعل، فإن الدور الذى يلعبه نشاط الإنسان فى إعادة توزيع المعادن قد أمكن إثباته من خلال ما تم الكشف عنه من تزايد فى محتوى الرصاص الذى وصل إلى ٢٠٠ ضعف بالمنطقة الجليدية المعروفة باسم الجزيرة الخضراء والتى كان محتواها من الرصاص بمستوى طبيعى وذلك منذ حوالى ٨٠٠ عام قبل الميلاد وبدأ يتزايد تدريجياً إلى أن وصل الأمر إلى إضافة الرصاص إلى الوقود فى العشرينيات. لذلك، فإن التلوث البيئى بالمعادن لوحظ أنه إنعكاس لكل من المصادر الطبيعية ونتيجة للأنشطة الصناعية التى يقوم بها الإنسان.



شكل (٤-١): يوضح طرق نقل العناصر فى البيئة [نقلاً عن Beijer and Jernelov, (1986)].

بناءً على ذلك، فإن المفهوم المؤكد عن سمية المعادن مازال فى تزايد مستمر. ومن الناحية التاريخية، فإن سمية المعادن عادة ما كانت تتعلق بتأثيراتها الحادة مثل آلام البطن نتيجة

التسمم بالرصاص أو نزيف دموى ومنع تكوين البول نتيجة التعرض المستمر لمادة كلوريد الزئبق. لذلك، فإنه يجب الاستمرار فى معرفة أهم تلك التأثيرات وذلك على الرغم من عدم انتشارها حالياً فيما بين أنواع التعرض المهنى أو البيئى. وعلى أية حال، فمازال هناك تزايد مستمر فى الاهتمام بالتأثيرات السامة للمعادن خاصة من حيث التأثير المزمن أو التأثير الذى تُحدثه على المدى الطويل، الأمر الذى ينتج عنه حدوث تأثيرات غير ملحوظة وربما لم يمكن الكشف عنها إكلينيكياً. وهذا فى حد ذاته قد يشمل مستوى من التأثيرات التى تسبب تغيراً فى أحد الأدلة المهمة لأحد الكائنات المتأثرة وذلك بشكل أقل مما هو متوقع كما حدث فى حالة تعرض الأطفال للرصاص. وفى الحقيقة، فإنه من الأمور شديدة الصعوبة فى مثل هذه الأحوال تحديد المسئولية عن مثل هذه التأثيرات بل وربما يكون من المستحيل فى بعض الأحيان حيث قد تكون التأثيرات الحادثة نتيجة التعرض للعديد من المواد أو حتى نتيجة خليط من المواد فى نفس الوقت. لذلك، فقد نشأت العديد من التحديات للمتخصصين فى علم السموم وبالتحديد من حيث سمية المعادن. تلك التحديات يمكن ذكرها فى النقاط التالية:

١- الاحتياج المستمر إلى المعلومات والقيم الكَمية أو الجرعات من المعادن ومستوياتها بالأنسجة و ما يتم التعرض له من خلال التعرض المهنى.

٢- عدم الاستمرار فى إجراء الدراسات اللازمة لزيادة فهم ماتُحدثه المعادن الثقيلة خلال عمليات الأيض المختلفة سواء على المستوى النسيجى أو الخلوى.

٣- تأثر سمية المعادن بعديد من العوامل المؤثرة على ظهور التأثيرات السامة مثل عوامل التغذية أو تكوين معقدات بروتينية والتى قد تزيد سمية تلك المعادن أو قد تعمل على تقليلها.

٤- المعاملة بالمواد المخلبية، وهى من أحد مجالات الاهتمام العالمى والمتعلقة بمعالجة حالات التسمم بالمعادن ذات التأثيرات التراكمية مثل الرصاص والكادميوم والنيكل.

٥- عدم الاستخدام الأمثل للدلائل البيولوجية كأحد وسائل الكشف عن مستوى التسمم بالمعادن، كما هو الحال من استخدام إنزيمات الهيموجلوبين فى حالة الكشف

عن التسمم بالرصاص، أو استخدام وظائف الكلية أو عدم قيامها بوظائفها كنتيجة للتعرض المزمن للكادميوم، أو استخدام التأثيرات العصبية كدليل للكشف عن التسمم بالزئبق، حيث تتكون فى النهاية نتائج تشير إلى الوصول لأفضل طريقة للعلاج.

وعامة، فإن معظم المعادن تؤثر على عدة أجهزة من الأعضاء إلا أن لكل معدن تأثير متخصص يمكن ملاحظته على عضو ما أو نسيج معين. بناءً على ذلك، فإنه نتيجة الإلمام بمعرفة التأثيرات الحرجة للمعادن على عضو معين، فإن ذلك يساعد إلى حد كبير على معرفة إلى أى مدى تقع المسئولية على المعدن فى إحداث ذلك التأثير. وعلى أية حال، فهناك تزايد مستمر فى استخدام الدلائل الحيوية للتسمم والتى أمكن توجيهها لمعرفة التأثيرات الخاصة على الأعضاء مثل إنزيمات الدم فى حالة التسمم بالرصاص، الخلل الوظيفى فى الأنيبيبات الكلوية فى حالة التعرض للكادميوم والتأثيرات العصبية نتيجة التسمم بالرصاص والزئبق. من أجل هذا، فإن استخدام مثل هذه الأدلة على طول المشاركة بقياسات مستويات التعرض يعمل على تقديم الدلائل التى من خلالها يمكن الوصول إلى أفضل وسائل علاجية يمكن استخدامها فى علاج حالات التسمم بالمعادن.

٢ ـ العلاقات بين الجرعة والتأثير

بداية، حيث إنه فى حالة التسمم بالمعادن قد تم تعريف الجرعة على أنها الكمية من المعدن الموجودة فى الخلايا أو الأعضاء والتى ينتج عنها ظهور التأثيرات السامة، فإنه طبقاً لطبيعة الأجزاء الحيوية التى يتم بها قياس مستوى الجرعات، فقد وجد أن كلاً من الدم والبول والشعر أنهم من أهم الأنسجة المستخدمة للقياس والاستدلال على مستوى الجرعات والتعرض للمعادن ولذلك يتم اتخاذها كأنسجة دليلية Indicator tissues حيث يتم الاستنتاج غير المباشر عن كمية المعدن التى تم التعرض له حديثاً كما هو الحال فى بلازما الدم أو على المدى الزمنى القريب كما هو الحال عندما يتم استخدام عينات من الشعر حديث النمو، وأيضاً الاستفادة من تلك الأنسجة للدلالة على مدى التعرض للمعادن على المدى البعيد كما هو الحال عندما يستدل على وجود الكادميوم فى البول والذى يُستنتج منه على أن

هناك ضرراً بالغاً للكُلى والذى نشأ عن تراكم ذلك المعدن بذلك العضو، الأمر الذى قد يؤدى إلى حدوث فشل كلوى حاد أو مزمن.

وعلى المستوى الخلوى فقد وجد أن سمية المعدن تتعلق بعدة عوامل محددة لسميته مثل مدى حيوية الخلايا وكذلك كل من الصورة الكيميائية للمعدن وطبيعة ارتباطه بالعضيات الخلوية المختلفة. فعلى سبيل المثال، وجد أن المركبات الألكيلية لها مقدرة كبيرة على الذوبان فى الدهن وبالتالى سهولة النفاذية من خلال الأغشية البيولوجية ولكن من جهة أخرى فإذا تم إزالة أو إحلال لمجاميع الألكيل أو تم تحول الصورة الألكيلية إلى صورة أملاح غير عضوية، فإن تخلص الخلايا من الصورة الأخيرة تكون أبطأ عن ما لو كان المعدن فى صورته العضوية، وبالتالى فإن طبيعة التأثير السام سوف تختلف. فعلى سبيل المثال، الزئبق الألكيلى (Alkyl mercury) فى البداية وجد أنه سُم عصبى، أما إذا ما كان المعدن المذكور فى صورة كلوريد زئبق، فإن تأثيره السام سيكون على الكُلى. وعلى الرغم من ذلك، فهناك معادن وجد أنها تنجذب بشدة من حيث ارتباطها بالأنسجة العظمية وذلك مثل الرصاص والراديوم مما يؤدى إلى تراكمها وبقائها لفترات زمنية طويلة بتلك الأنسجة، بينما هناك معادن أخرى تظل وتبقى فى الأنسجة الرخوة وذلك بسبب قابليتها وانجذابها للبروتينات الموجودة بداخل الخلايا، مثل ما يحدث للكادميوم وإرتباطه فى داخل الكُلى بالمعقد البروتينى (Metallothionein). من جهة أخرى، فمن العوامل المهمة أيضاً هو توزيع المعدن بين الخلايا وبين البلازما مما يعطى فكرة أدق عن طبيعة الأشكال النشطة للمعدن المدروس، ولذلك فإن هذه التوزيعات أصبحت الآن لها قيم قياسية معملية والتى منها يُستدل عن مدى التسمم بدرجة معنوية.

أولاً: العوامل التى تؤثر على سمية المعادن

لقد أوضحت الدراسات أن المعادن بصفة عامة لها تأثيرها السام على عديد من الأعضاء، ولكن على الرغم من ذلك، فقد تم ملاحظة أن لكل معدن هدفاً متخصصاً من خلاله يُحدث ذلك المعدن تأثيره. هذا التأثير قد يكون هدفه الإخلال بنظام كيميائى حيوى "إنزيمات – مرافقات إنزيمية – مكونات حيوية مثل الجلوتاثيون أو معقدات بروتينية

متخصصة مثل الميتالوثيونين"، أو قد يكون التأثير عبارة عن الإخلال بأغشية خلوية أو حتى عضيات خلوية معينة. و حيث إن الدراسات قد أوضحت أن التأثير السام لأى معدن يعتمد على التفاعل بين الأيون الحر لذلك المعدن و هدفه، لذلك فقد وجد أن هناك عديداً من العوامل التى تؤثر على سمية المعدن، من هذه العوامل :

١- الصورة الكيميائية الموجود عليها المعدن: مما يؤثر على طبيعة توزيع المعدن بين أنسجة الجسم. فكما ذُكر من قبل، فإن المركبات الألكيلية مثل (methyl mercury) أو (Tetraethyl lead) وجد أنهما ذوى قابلية عالية للذوبان فى الدهن وكذلك فى الجزء الميلينى myelin المغلف للأعصاب وذلك بدرجة أكبر من صورة الأملاح غير العضوية لنفس المعدن.

٢- قابلية المركب المحتوى على المعدن للعمليات الأيضية.

٣- قابلية الجسم لتكوين معقدات بروتينية مع المعدن: الأمر الذى يؤدى إلى تقليل السمية وحماية الجسم وذلك من خلال المعقد البروتينى (الميتالوثيونين Metallothionein) وهو البروتين المتخصص للارتباط مع الكادميوم أو الزنك أو النحاس. أيضاً توجد معقدات أخرى مثل (Hemosidrin, Ferritin) وهى عبارة عن بروتينات مرتبطة بالحديد. وعموماً فإن هذه المعقدات وجد أنها لا تذوب فى الأنسجة حيث يمكن ملاحظتها على المستوى النسيجى، إلا أن بعضها يكون قابلاً للذوبان فى الماء مثل Metallothionein ، Ferritin.

٤- العمر: حيث لوحظ أن الأشخاص ذوى العمر المتوسط يكونون ذو حساسية قليلة تجاه التسمم بالمعادن عن كل من الأطفال أو كبار السن والذين يُظهروا حساسية عالية للتسمم، حيث إن كلاً من النمو السريع والانقسام الخلوى فى حالة الأطفال أو قلة معدلات الأيض الحيوى فى كبار السن يعملون على زيادة ظهور التأثيرات السامة للمعادن خاصة الوراثى منها.

٥- الغذاء : وهو من أهم مصادر تعرض الأطفال للمعدن ، وذلك من حيث إن قيمة استهلاك الأطفال للمعدلات الكالورية (السعرات الحرارية) وكذلك معدلات

الامتصاص من خلال الجهاز الهضمى خاصة الرصاص ومنتجات الألبان بما تحتويه من دهون (محتوية على متبقيات من المعادن) أعلى منه عما يستهلكه أو يمتصه البالغين. من جهة أخرى، لوحظ أن هناك علاقة عكسية بين محتوى الغذاء من البروتين وبين التسمم بالكادميوم والرصاص وكذلك فإن محتوى الغذاء من الفوسفات يعمل على تقليل ذوبان أملاح المعادن. أيضاً تم ملاحظة أن فيتامين C يعمل على تقليل امتصاص الرصاص والكادميوم.

٦- مستوى التعرض لمعادن أخرى : وهو من العوامل المهمة، فعلى سبيل المثال لوحظ أن التدخين وما يحتويه دخان السجائر من آثار بعض المعادن الثقيلة مثل الكادميوم وتأثيره على الرئتين، أو تناول المشروبات الكحولية الذى يؤدى إلى انخفاض معدل امتصاص بعض الأملاح المعدنية الأساسية مثل الكالسيوم والتى تعتبر فى مجملها من العوامل غير المباشرة على ظهور التسمم لمعظم المعادن.

ثانياً: القدرة على إحداث السرطان

إن تعرض الإنسان الدائم للمعادن (خاصة التعرض المهنى) وما يربط ذلك بحدوث السرطان قد تم ملاحظته مؤخراً. حيث لوحظ أن ذلك يرتبط بطبيعة الصورة الكيميائية للمعدن وليس المعدن نفسه. فعلى سبيل المثال، ثانى كبريتيد النيكل [subsulfide Nickel (Ni_3S_2)] وجد أنه ذا مقدرة كبيرة على إحداث السرطان عن النيكل أحادى الكبريتي [Nickel monosulfide (NiS)] وهذا بالطبع وجد إنه ذو علاقة بدرجة الذوبان ومعدل الامتصاص الخلوى لكل منهما.

وعلى أية حال، فهناك اختلافات معنوية فيما بين طبيعة التجارب التى يتم إجراؤها على الحيوانات وبين ما يتم حدوثه على أرض الواقع بالنسبة للإنسان ووسائل تعرضه للمعادن من خلال البيئة الطبيعية. من أحد وسائل الاختلاف هو ما يحدث من تعرض الحيوانات للمعدن المختبر بالحقن، بينما لا يحدث ذلك للإنسان. هذا بالإضافة إلى أن طرق الاختبار خارج جسم الكائن الحى *in vitro* والتى تستخدم للتنبؤ بحدوث السرطان فإنها تستخدم أنظمة غير ثديية وذلك مثل اختبار Ames ، فإنها أنظمة لا تستطيع تقديم الإثبات الكافى على

مقدرة المعدن المختبر على إحداث السرطان. ولذلك فإن مزيداً من الأبحاث ما زال مطلوباً إجراؤها من حيث تحديث طرق المعاملة وزيادة أنواع الكائنات المختبرة والفترات الزمنية الخاصة بكل إختبار بحيث تشمل المعاملة الحادة وتحت الحادة و المزمنة وتحت المزمنة وذات الأثر الطويل.

ثالثاً: ظاهرة التخلّب والمركبات المخلبية

Chelation and chelating agents

إن ظاهرة التخلب عبارة عن تكوين معقد من أيون المعدن و المادة المخلبية من خلال روابط كيميائية والتى قد تكون أُحادية أو ثنائية أو عديدة (تبعاً لعدد الإلكترونات الناشئة عن المادة المخلبية والتى بدورها قد تكون مادة مخلبية أحادية التخلّب أو ثنائية أو عديدة). فعلى سبيل المثال، نجد أن المواد المخلبية الثنائية تعمل على تكوين تركيبات حلقية تشمل أيون المعدن مع ذرتين من المادة المخلبية. وعموماً، فإن المواد المخلبية وجد أنها غير متخصصة بدرجة كبيرة من حيث جاذبيتها لمعدن ما، إلا أنها تتفاوت فيما بينها من حيث زيادة أو نقصان معدل إخراج المعقدات التى قد كونتها مع المعادن. وعلى أية حال، فإنه سوف يتم ذكر خصائص أهم المواد المخلبية استخداماً فى السطور التالية.

١ - بال BAL

وهو عبارة عن اختصار للمصطلح (British Anti Lewisite) والاسم الكيميائى لتلك المادة هو (2,3 - dimercaptopropanol) وهى أول مادة مخلبية تم الاستفادة منها على المستوى التطبيقى، وقد تم اكتشافها أثناء الحرب العالمية الثانية كدواء أو كمركب مضاد لغازات الزرنيخ السامة. حيث إن فعل هذه المادة يعتمد على قابلية وجاذبية الزرنيخ للارتباط بالمواد المحتوية على مجاميع السلفوهيدريل (SH-) وحيث إن هذا المركب (BAL) عبارة عن مركب مزدوج الكبريت، فإنه يتنافس مع الجوانب المهمة التى تحتويها الأنظمة الحيوية والمسئولة عن ظهور التأثيرات السامة من حيث الارتباط بالزرنيخ.

وقد وجد أن المركب BAL له القدرة على تكوين معقدات ثابتة داخلياً (*in vivo*) وذلك مع عديد من المعادن السامة بما يشمل الزئبق غير العضوى - الأنتيمونيا - البيزموث

- الكادميوم - الكروميوم - الكوبلت - الذهب وكذلك النيكل). أيضاً، فقد وجد أن هذا المركب يُستخدم فى علاج حالات التسمم الحادة من أمراض الدماغ (encephalopathy) الناتجة عن التسمم بالرصاص. من جهة أُخرى، فمن عيوب ذلك المركب أنه يُزيد من معدل إخراج الكادميوم مما لوحظ معه أن تلك المعاملة تكون ملازمة لزيادة تركيز الكادميوم فى الكُلى مما تبعه تجنب ومنع استخدامه فى علاج التسمم بالكادميوم. أيضاً، وجد أنه يعمل على إخراج الزئبق الغير عضوى من الكُلى ولكنه غير مفيد فى علاج التسمم سواء بالزئبق المؤلكل أو بالفينيل زئبق (phenyl mercury). ومما زاد من تجنب استخدامه أنه قد كان سبباً فى زيادة سمية كل من السيلينيوم والتيلوريوم.

٢- DMPS (2,3 - dimercapto -1- propanesulfonic acid)

وهو عبارة عن مشتق من مركب BAL ولكن قابل للذوبان فى الماء. وقد تم التوصل لهذا المشتق من أجل تقليل الآثار الجانبية غير المرغوبة التى تنتج عن المعاملة بمركب BAL. ومن المميزات التى تمت ملاحظتها من استخدام هذا المشتق يمكن إيجازها فى النقاط التالية:

أ - يعمل على تقليل مستويات الرصاص فى الدم عند الأطفال.

ب - يمكن تناوله عن طريق الفم بدون ظهور أى آثار جانبية.

جـ - تم استخدامه على نطاق واسع فى الاتحاد السوفيتى فى علاج عديد من حالات التسمم بالمعادن وكذلك لعلاج بعض حالات تصلب الشرايين (atherosclerosis) والناتج عن تراكم بعض أيونات المعادن فى جدران الأوعية الدموية مما أدى إلى تثبيط عديد من إنزيمات الأيض الحيوى.

د - له فاعلية فى إزالة كل من النحاس والنيكل والكادميوم والزئبق غير العضوى وكذلك العضوى خاصة (الميثيل زئبق methyl mercury). وقد يرجع السبب فى ذلك إلى قطبية هذا المشتق (DMPS) وبالتالى عدم ذوبانه بالدهون، ولذلك فإنه لاينفذ من خلال الأنسجة ولكنه يعمل على إزالة المعادن الموجودة خارج الخلايا أو فيما بين الأنسجة.

٣ – EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid)

وجد أن احتواء مركب EDTA على ملح الكالسيوم ضرورى جداً بسبب أن ملح الصوديوم له جاذبية عالية للكالسيوم، ولذلك فإن عدم وجود الكالسيوم فى المركب قد يؤدى إلى ظهور حالة مَرَضية تشمل تشنج عضلات العنق والفك مع انخفاض مستوى الكالسيوم (Hypocalcemic tetany). وعموماً، فإن من عيوب مركب EDTA أنه قليل الامتصاص من خلال الأمعاء ولذلك يجب تناوله عن طريق الحقن حيث يتم توزيعه سريعاً بالجسم. أما من حيث مميزاته، فإنه أحدث مركب تم اختياره لعلاج حالات التسمم بالرصاص حيث تصل أقصى قيمة إخراج للرصاص فى خلال أول ٢٤ ساعة من المعاملة وذلك من الرصاص الموجود بالأنسجة الرخوة وبعدها يحدث إزالة للرصاص المتراكم بالجهاز الهيكلى ببطء حتى يصل إلى حالة الاتزان. أيضاً، فقد أمكن إثبات فاعلية هذا المركب فى علاج حالات التسمم الكلوى.

٤ – Penicillamine

وهو عبارة عن أحد المركبات المخلبية الناتجة عن التحلل المائى للبنسيلين واسمه الكيميائى (B,B'-dimethylcystein)، ونظراً للجاذبية الشديدة للنحاس لهذا المركب فقد تم اختياره لعلاج مرض Wilson (مرض التسمم بالنحاس) كما أثبت كفاءته فى إزالة كل من الرصاص والزئبق والحديد، إلا أن من عيوب ذلك المركب:

أ – له القدرة على إزالة بعض المعادن الأساسية للجسم والتى لها أهمية فسيولوجية مثل الزنك والكوبلت والمنجنيز.

ب– قد يسبب تفاعلات بالجسم مما أدى إلى ظهور حساسية مفرطة مع حدوث آثار واسعة المدى من التأثيرات المناعية غير المرغوبة مثل الحكة الجلدية وكذلك ظهور بروتينات بالبول مما يدل على تأثر الكُلى بالمعاملة.

جـ– لا يمكن إعطائه للأشخاص ذوى الحساسية للبنسلين.

٥ – **DTPA (diethylenetriamine - penteacetic acid)**

وهو مركب له صفات مشابهة لمركب EDTA إلا أنه يستخدم فى صورته المحتوية على الكالسيوم ($CaNa_2$ DTPA) وله صفة التخصص فى إحداث مخلبة مع البلوتونيوم وبعض المعادن ذات النشاط المشع.

٦ – **Desferrioxamine**

وهو عبارة عن المشتق (Hydroxyamine) لمركب قد تم عزله من بكتريا *Streptomyces pilosus* ويستخدم كأحد المواد المخلبية لإزالة بعض المعادن من الجسم خاصة الحديد الموجود فى صورة Ferritin، Hemosidrin إلا أنه قليل الامتصاص من خلال الأمعاء. وعموماً فأنه لا يُنصح باستخدامه نظراً للآثار الجانبية شديدة الضرر التى يُحدثها هذا المركب مثل انخفاض ضغط الدم وظهور طفح جلدى وإعتام لعدسة العين (Cataract).

٧ – **Dithiocarb (diethyldithiocarbamate, DDC)**

وهو مركب متخصص لعلاج حالات التسمم الحاد بمركب (Nickel carbonyl) ويمكن تناوله عن طريق الفم فى حالة التسمم المتوسط أو حقناً فى حالة التسمم الشديد. أيضاً قد يُستخدم لإزالة الكادميوم المرتبط بالمعقد البروتينى metallothionein.

رابعاً: التأثيرات السامة للمعادن الرئيسية

١ – الزرنيخ Arsenic

لقد وجد أنه من الصعوبة إيجاد خصائص مميزة للزرنيخ كعنصر مستقل وذلك بسبب أن تركيبه الكيميائى بالغ التعقيد علاوة على وجود العديد من المركبات الزرنيخية المختلفة. وعموماً، فإن الزرنيخ قد يتواجد فى الطبيعة إما على هيئة زرنيخ ثلاثى أو خماسى التكافؤ. من جهة أخرى، فمن أكثر المركبات شيوعاً له هى المركبات الزرنيخية غير العضوية ثلاثية التكافؤ وذلك مثل ثالث أكسيد الزرنيخ، زرنيخات الصوديوم وثالث كلوريد الزرنيخ. أما المركبات الزرنيخية غير العضوية خماسية التكافؤ، فهى خامس أكسيد الزرنيخ، حمض

الزرنيخيك وكذلك الزرنيخات مثل زرنيخات الرصاص وزرنيخات الكالسيوم. أما بالنسبة للمركبات الزرنيخية العضوية، فهى إما أن تكون ثلاثية أو خماسية التكافؤ مثل حامض الزرنيخوز كما قد يظهر فى صورة مرتبطة بمجاميع الميثيل كنتيجة لعمليات الميثلة الحيوية (إدخال مجموعة ميثيل) التى تحدث بواسطة الكائنات الدقيقة بالتربة، الماء العذب ومياه البحار. وعموماً، فقد تم إصدار ملخص عن المصادر البيئية للزرنيخ بالإضافة إلى تأثيراته على الصحة وذلك بواسطة الوكالة الأمريكية لحماية البيئة (EPA, 1987 b).

بالنسبة للزرنيخ غير العضوى، فهو ينساب إلى البيئة من عدة مصادر مثل تلك التى تحتوى على المواد الأولية للنحاس، الزنك ومصهرات الرصاص ومصانع الزجاج التى تضيف الزرنيخ للمواد الخام للزجاج وكذلك من الصناعات الكيميائية. وقد دلت الاختبارات العديدة التى تم إجراؤها من أخذ عينات الهواء من المساحات غير المتأثرة بمصهرات النحاس، بأن أقصى تركيز للزرنيخ أثناء فترة ٢٤ ساعة قد لا تتجاوز ٠,١ ميكروجرام/ م^{3}. أما فى الأماكن القريبة من نقطة انبعاث أدخنة مصهرات النحاس، فإن التركيز قد يتجاوز ١ ميكروجرام/ م^{3}. أما بالنسبة لمياه الشرب، فهى عادة ما تحتوى على ميكروجرامات قليلة لكل لتر، حيث أشارت معظم المصادر عن مياه الشرب بأنها تحتوى على مستويات أقل من ٥ ميكروجرام/ لتر.

بناءً على ذلك، فقد أمكن استنتاج أن حوالى ٣٥٠٠٠٠ فرد قد يتناولوا مياه شرب تحتوى على أكثر من ٥٠ ميكروجرام/ لتر (Smith *et al.*, 1992). ولقد وجد أن مستويات الزرنيخ قد تجاوزت ٥٠ ميكروجرام/ لتر فى منطقة نوفاسكوتيا والتى كانت تحتوى على صخور صلدة ترتفع بها نسبة الزرنيخ.

كذلك، فهناك مناطق أخرى قد تجاوزت فيها نسبة الزرنيخ عن ٥٠ ميكروجرام/ لتر وذلك مثل اليابان والتى وصل التركيز فيها إلى ١,٧ مليجرام/ لتر، فى قرطبة بالأرجنتين (٣,٤ مليجرام/ لتر)، وفى مياه الآبار الارتوازية بتايوان (١,٨ مليجرام/ لتر). أما بالنسبة لمعظم الأغذية (اللحوم والخضروات) فهى تحتوى على بعض المستويات من الزرنيخ إلا أن الغذاء اليومى بالولايات المتحدة عادة ما يحتوى على أقل من ٠,٠٤ مليجرام ولكنه قد

يحتوى على كمية تصل إلى ٢ , ٠ مليجرام/ يوم إذا كان الغذاء بحرياً. وعلى أية حال، فإن الزرنيخ الموجود بالغذاء غير ثابت، حيث لوحظ أن إجمالى معدل التناول اليومى للزرنيخ للإنسان بدون التعرض الصناعى عادة ما يقل عن ٣ , ٠ مليجرام/ يوم. وبالنسبة لأكبر مصدر للتعرض المهنى للزرنيخ بالولايات المتحدة الأمريكية وجد أنه يتركز فى مصانع مبيدات الآفات، مبيدات الحشائش والمنتجات الزراعية الأخرى. أيضاً، فإن مصادر التعرض الكبير لأدخنة الزرنيخ ومساحيقه قد تتواجد فى صناعات صهر المعدن حيث تصل التركيزات إلى أقصاها فيما بين العاملين بالأفران.

١-١ - حركيات التسمم بالزرنيخ

نظراً إلى الزرنيخ المتواجد بالهواء عادة ما يكون أكسيد الزرنيخ ثلاثى التكافؤ، فإن ترسبه بالممرات الهوائية وامتصاصه من خلال الرئة يكون معتمداً على الحجم الجزيئى والصورة الكيميائية للزرنيخ الذى تم دخوله للرئة. وقد وجد أن نسبة ٦ إلى ٩ ٪ من كمية الزرنيخ ثلاثى أو خماسى التكافؤ والذى سبق تعليمه إشعاعياً (^{74}As) والذى تم إعطاؤه لفئران التجارب عن طريق الفم، أنه قد تم إزالته من الجسم من خلال براز تلك الفئران مما يدل على امتصاصه بالكامل من الجهاز الهضمى. أيضاً، فهناك نتائج قليلة تشير إلى الامتصاص الكامل للأشكال الذائبة للزرنيخ الثلاثى أو الخماسى. وقد لوحظ كذلك أن الإخراج الرئيسى للزرنيخ الممتص يكون من خلال البول. علاوة على ذلك، فقد إتضح أن فترة نصف العمر البيولوجى للزرنيخ غير العضوى الذى يتم تناوله تُقدر بحوالى ١٠ ساعات وأن ٥٠ إلى ٨٠ ٪ يتم إخراجهم فى خلال ثلاثة أيام أما بالنسبة لفترة نصف العمر البيولوجى للميثيل-زرنيخ (الزرنيخ المميثل methylated-arsenic) فقدرت بحوالى ٣٠ ساعة.

من جهة أخرى، فقد اتضح أن للزرنيخ ميل ونزوع للجلد كما أنه يتم إخراجه من خلال الجلد الذى يتقشر وكذلك من خلال العرق خاصة أثناء العرق الغزير. أيضاً، فإنه يتركز فى الأظافر والشعر. ونظراً، لوجود الزرنيخ فى الأظافر، فإنه ينتج عن ذلك ظهور خطوط تسمى خطوط ميى (Mee's lines) وهى عبارة عن شرائط عريضة بيضاء بأظافر

الأصابع وتظهر بعد حوالى ست أسابيع من ظهور أعراض التسمم وقد اتضح أنه بالإمكان تقدير وقت التعرض من خلال قياس المسافة التى قطعها الخط الأبيض من قاعدة الظفر ومعدل نمو الظفر والتى تقدر بحوالى ٠,٣ سنتيمتر/ شهر أو ٠,١ مليمتر/ يوم. كذلك، مستوى الزرنيخ فى الشعر قد يعكس مستوى التعرض السابق، إلا أنه يجب التمييز بين الزرنيخ الذى تم امتصاصه بداخل الجسم وبين الزرنيخ المترسب بالشعر نتيجة التعرض لمصدر خارجى. أما بالنسبة إلى لبن الإنسان، فإنه يحتوى على ما يقرب من ٣ ميكروجرام من الزرنيخ/ لتر.

إضافة إلى ما سبق، فقد اتضح أن الزرنيخ ينتقل من خلال المشيمة وذلك فى حيوانات الهامستر التى تم حقنها بالوريد بجرعات عالية وصلت إلى ٢٠ مليجرام/ كجم من وزن الجسم بمركب زرنيخات الصوديوم، كما أشارت الدراسات على أن مستويات الزرنيخ بالأنسجة فى كل من الأجنة والأطفال حديثى الولادة باليابان أن الكمية الإجمالية للزرنيخ بالأجنة تميل إلى أن تتزايد أثناء فترة الحمل، مما يدل على انتقاله من خلال المشيمة. كذلك، فقد أشارت دراسة على السيدات الحوامل بالولايات المتحدة الأمريكية أن مستويات الزرنيخ بالحبل السرى كانت متشابهة بمستوياته فى دم الأم (Kagey *et al.*, 1977).

١-٢- التحولات الحيوية للزرنيخ داخل جسم الكائن الحى

لقد وجد أن الأيض الحيوى للزرنيخ من حيث فاعليته وقدرته على إحداث تأثيره السام تزداد تعقيداً بسبب عمليات التحول الحيوى التى يتعرض لها الزرنيخ بداخل جسم الكائن الحى خاصة إذا كان الزرنيخ فى صورة غير عضوية حيث تحدث له عملية ميثلة (إدخال مجموعة ميثيل) ليتحول بذلك إلى زرنيخ أحادى أو ثنائى الميثيل. والمعلومات الحديثة المتعلقة بتلك الجزئية قد قام بتلخيصها العالم (Styblo *et al.*, 1995). وفى الحقيقة، فإن الزرنيخ ثنائى الميثيل هو الناتج الرئيسى لعملية التحول الحيوية، حيث إن تلك التحولات هى التى من المفترض حدوثها لإزالة سمية الزرنيخ حيث إنها الصورة النهائية للناتج الأيضى والتى سريعاً ما يتم إخراجها.

وعلى أية حال، فإن التعرض للزرنيخ غير العضوى قد تتجاوز معدلات تحوله حيوياً

مما ينتج عنه التأثير السام الذى تسببه الصورة غير العضوية، لذلك، فإن طبيعة الاستجابات للجرعات السامة للزرنيخ غير العضوى يجب أن يتم تقييمها فى ضوء ما هو معروف عن طبيعة تفاعلات الأيض الخاصة بالتحولات الحيوية. ولقد لوحظ أن تناول الأغذية البحرية المحتوية على الزرنيخ لا ينتج عنها زيادة فى إخراج الزرنيخ غير العضوى وحمض الزرنيخيك المميثل وحمض الزرنيخيك ثنائى الميثيل إلا أن ذلك ينتج عنه تزايد فى إخراج حامض الكاكوديليك (cacodylic acid) (Buchet *et al.*, 1980).

١-٣- تفاعلات الأكسدة والاختزال للزرنيخ غير العضوى

أشارت نتائج العديد من الدراسات التى تم إجراؤها على الحيوانات إلى أن عملية اختزال الزرنيخ خماسى التكافؤ إلى ثالث أكسيد الزرنيخ تحدث بداخل جسم الكائن الحى. وفى حقيقة الأمر، فإن الميكانيكية الكيميائية الحيوية لعملية الميثلة بداخل الجسم للزرنيخ غير العضوى هى فى أساسها عملية اختزال والتى تحدث أثناء عملية الميثلة الحيوية. وقد وجد العالم (Lerman *et al.*, 1983) أنه باستخدام تقنيات المزارع الخلوية خارج جسم الكائن الحى (*In Vitro*) أن الخلايا الكبدية المعزولة من الفئران لها القدرة على ميثلة الزرنيخ ثلاثى التكافؤ بينما لم يحدث ذلك مع الزرنيخ خماسى التكافؤ. وقد أشارت هذه الدراسات إلى أن الزرنيخ خماسى التكافؤ يجب أولاً أن يتحول إلى زرنيخات قبل أن تحدث عملية الميثلة. بينما وجد أن الزرنيخ غير العضوى ثلاثى التكافؤ يخضع لعملية أكسدة شديدة فى الماء. وفى تلك الظروف، فإن درجة حموضة المحاليل المائية لوحظ أنها من أهم العوامل المتحكمة فى درجة الثبات النسبى لكلا الصورتين من التكافؤ حيث لوحظ أن الزرنيخ ثلاثى التكافؤ يكون سريع التأكسد فى المحاليل القلوية عن المحاليل الحامضية. وعلى العكس، فإن الزرنيخ خماسى التكافؤ وجد أنه ثابت نسبياً فى درجة الحموضة المتعادلة أو القاعدية بينما يخضع لعملية الاختزال فى الوسط الحامضى.

١-٤- التأثيرات الخلوية

منذ عدة أعوام وقد تم التأكد من معرفة أن المركبات الزرنيخية ثلاثية التكافؤ هى التى يرجع إليها التأثير السام، بينما المركبات خماسية التكافؤ للزرنيخ لها تأثير ضعيف على الأنشطة

الإنزيمية. وعموماً، فقد لوحظ حدوث تغيرات فى البروتينات المحتوية على مجاميع السلفوهيدريل (SH-) وكذلك فى النظم الإنزيمية نتيجة التعرض للزرنيخ. وفى الحقيقة، فإن بعض هذه التغيرات لوحظ أنها تكون عكسية وتعود إلى حالتها الطبيعية بمجرد إضافة كمية زائدة من أحد المركبات أحادية الكبريت مثل الجلوتاثيون. أما بالنسبة للتأثيرات على الإنزيمات المحتوية على مجموعتين من الكبريت، فإنها قد تكون تأثيرات عكسية إذا ما أُضيف مركب ثنائى الكبريت مثل مركب البال [(2,3-dimercaptopropanol (BAL] وليس مركب أحادى الكبريت.

وقد وجد أن إنزيمات الميتوكوندريا تتأثر بالزرنيخ ومن ثم يحدث ضرر وتلف فى عملية تنفس الأنسجة (Brown *et al.*, 1976) وهذا فى حد ذاته يكون راجعاً للسمية الخلوية التى يُحدثها الزرنيخ. من جهة أخرى، فقد وجد أن الميتوكوندريا يتراكم بها الزرنيخ، ومن ثم فإن عملية التنفس التى تتوسطها مواد التفاعل المرتبطة بالمرافق الإنزيمى (NAD) تكون حساسة للزرنيخ وهذا يكون نتيجة حدوث تفاعل بين أيون الزرنيخيت وحامض الداى هيدروليبويك (dihydrolipoic acid) الذى يعمل كعامل مساعد له أهميته فى أكسدة مادة التفاعل (Fluharty and Sanady, 1961). علاوة على ما سبق، فقد وجد أن للزرنيخيت القدرة على تثبيط إنزيم السكسينيك ديهدروجينيز وتعمل على منع ازدواج عملية الفسفرة التأكسدية، الأمر الذى ينتج عنه زيادة تحفيز إنزيم (ATPase) فى الميتوكوندريا. وقد اقترح العالم (Mitchell *et al.*, 1971) أن الزرنيخ يثبط وظائف الطاقة التى تنتجها الميتوكوندريا وذلك بطريقتين: التنافس مع الفوسفات أثناء الفسفرة التأكسدية وكذلك تثبيط التفاعل الخاص باختزال المرافق الإنزيمى (NAD) الذى يعتمد على وجود طاقة.

وعلى أية حال، فقد لوحظ أن مركبات الزرنيخ محفزة للمركبات البروتينية (الميتالوثيونين Metallothionein) بداخل جسم الكائن الحى. وفيالحقيقة، فإن فاعلية التحفيز تعتمد على الشكل الكيميائى للزرنيخ. وعموماً، فقد وجد أن الزرنيخ الثلاثى هو الأكثر فاعلية ، يأتى بعده الزرنيخ الخماسى، ثم الزرنيخات أحادية الميثيل ثم الزرنيخ ثنائى الميثيل (Kreppel *et al.*, 1993). وهناك معلومات مأخوذة عن الدراسات التجريبية التى

تم إجراؤها على الفئران والدجاج والخنازير الصغيرة والماعز تدل على أن الزرنيخ بصورته غير العضوية قد يكون له فائدة غذائية لكن لم ترد أى معلومات عن أهمية تغذية الإنسان على الزرنيخ (EPA, 1987 b).

١ -٥- السمية

إن تناول الجرعات الكبيرة من الزرنيخ والتى تتراوح ما بين (٧٠ إلى ١٨٠ مليجرام) قد تكون مميتة. وعموماً، فإن أعراض التسمم تتمثل فى ظهور حالات من الإعياء الحاد والذى قد يصل إلى حد الموت كما أن من أعراض التسمم يُلاحظ ارتفاع درجة الحرارة وفقدان الشهية للطعام وتضخم بالكبد وعدم انتظام فى ضربات القلب مع وجود تغيرات كهربية فى ضربات القلب وذلك ربما يكون نتيجة خلل فى وظيفة الأوعية القلبية. ومن المظاهر الأخرى لأعراض التسمم، تلك التى تشمل أعراض الجزء العلوى من الجهاز التنفسى والجهاز العصبى المحيطى والجهاز الهضمى والأوعية القلبية والتأثيرات الدموية.

وعلى أية حال، فإن الابتلاع الحاد قد يؤدى إلى حدوث أضرار بالأغشية المخاطية مثل حدوث تهيجات وتقرحات وقد يصل الأمر إلى فقدان الإحساس فى أعصاب الجهاز العصبى المحيطى والتى تظهر بعد فترة تتراوح ما بين ١ إلى ٢ أسبوع بعد التعرض وذلك نتيجة انحلال فى المحاور العصبية. وعموماً، فإن تلك الأعراض قد تكون عكسية إذا ما تم إيقاف التعرض.

أما فيما يتعلق بالتعرض المزمن لمركبات الزرنيخ غير العضوى فقد تؤدى إلى تسمم عصبى لكل الأجهزة العصبية المركزية والمحيطية. والتسمم العصبى عادة ما يبدأ بتغيرات حسية، تنميل، ضعف عضلى يتبع ذلك حالة من الضعف العام. أما الظواهر المرضية المتعلقة بالجهاز العصبى المحيطى فقد تشمل الأعصاب الحسية والحركية وقد يمتد الأمر إلى حدوث انحلال فى طبقة الميلين الموجودة فى ألياف المحاور العصبية الطولية، إلا أن تلك التأثيرات تتوقف على مستوى الجرعة. أما التعرض الحاد لجرعة واحدة كبيرة فقد تؤدى إلى حدوث التنميل واختلال فى الوظيفة الحركية فى خلال عشرة أيام. أما بزيادة التعرض المهنى المزمن فإن ذلك ينتج عنه تأثيرات متدرجة قد تظهر لفترات تصل إلى سنوات بالدرجة التى يصعب

معها إيجاد علاقة بين الجرعة والاستجابة.

أما بالنسبة للضرر الذى يحدث بالكبد فإن ذلك يحدث نتيجة التعرض لفترة زمنية طويلة (تعرض مزمن) والذى قد يؤدى إلى حدوث تليف كبدى واستسقاء. أما التأثيرات السامة التى تظهر على الخلايا البرانشيمية الكبدية فإنها تنشأ من ارتفاع مستوى إنزيمات الكبد فى الدم حيث قد أشارت الدراسات على الحيوانات التجريبية إلى وجود حبيبات وتغيرات فى التركيب الدقيق للميتوكوندريا هذا بالإضافة إلى حدوث ظواهر غير متخصصة من الضرر الخلوى تشمل نقصاً فى كمية الجليكوجين.

ولقد لوحظ ظهور مرض بالأوعية الدموية المحيطية فى الأشخاص الذين تعرضوا بشكل مزمن للزرنيخ فى مياه الشرب فى كل من تايوان وشيلى والتى ظهرت عليهم حالة إزرقاق فى لون البشرة نتيجة نقص الأكسجين فى الدم وقد يتطور الأمر إلى حدوث غرغرينا فى الأطراف السفلى. ذلك التأثير يبدو عليه أنه متعلق بالجرعة المتراكمة من الزرنيخ إلا أنه من الصعوبة تحديد السبب وإرجاعه للزرنيخ فقط. وحديثاً، فقد وجد العالمان (Engel and Smith, 1994) أن هناك زيادة فى نسبة الموت الناتجة عن مرض الأوعية الدموية فيما بين مقاطعات الولايات المتحدة الأمريكية حينما تزايد تركيز الزرنيخ فى مياه الشرب عن ٢٠ ميكروجرام/ لتر.

١-٦- إحداث السرطان

لقد قامت كل من وكالة حماية البيئة (EPA, 1987 b) والوكالة الدولية لأبحاث السرطان (IARC, 1987) بتصنيف الزرنيخ على كونه مادة مسرطنة وذلك من خلال الأدلة التى أشارت إليها الدراسات الوبائية التى تدعم ارتباطه بحدوث سرطان الجلد نتيجة التعرض له. فقد لوحظ أن تعرض الإنسان لهذا المعدن بصورة مزمنة، فإن ذلك يؤدى إلى حدوث سلسلة من التغيرات على طبقة الخلايا الطلائية بالجلد والتى تبدأ من زيادة فى محتوى صبغات الجلد وتصل إلى تزايد فى طبقة الكيراتين. وقد تم وصف حالة تزايد المكونات الكيراتينية بالجلد من الناحية النسيجية من خلال ظهور طبقة من الهيماتين (hematin) بشكل متكتل مع عدم انتظام للجزء الحرشفى من الخلايا الطلائية الحرشفية والتى تظهر على شكل

أورام خبيثة فى بعض الحالات.

وقد اتضح أن هناك نوعين من الخلايا التى تسبب الزرنيخ فى تحولها إلى خلايا جلدية مسرطنة، ورم سرطانى مكون من الخلايا القاعدية وأورام سرطانية من الخلايا الحرشفية والتى تظهر بالمناطق الكيراتينية. بالنسبة لسرطان الخلايا القاعدية، فهو عادة ما يكون محلياً (مكان حدوث التعرض من الجسم)، أما سرطانات الخلايا الحرشفية، فهى عادة ما تظهر فى أماكن بعيدة عن تلك التى حدث بها التعرض. وفى الحقيقة، فإن سرطانات الجلد المتعلقة بالزرنيخ وجد أنها تختلف عن الأورام التى تحدثها الآشعة فوق البنفسجية فى أنه عادة ما تظهر السرطانات التى يحدثها الزرنيخ فى المناطق من الجسم التى لم تتعرض لضوء الشمس (مثل منطقة راحة اليد وباطن القدم) وتظهر على هيئة مناطق متعددة من الضرر. كذلك، فإن التعرض المهنى للزرنيخ من خلال الهواء قد يسبب سرطان الرئة. وقد وجد أن الوقت الذى ينقضى ما بين بداية التعرض للزرنيخ وظهور السرطان الرئوى يتراوح ما بين ٣٥ إلى ٤٥ عاماً. أيضاً، فقد أوضح العالمان (Enterline and March, 1980) بأن الفترة المنقضية كانت فى حدود ٢٠ عاماً وذلك فى العاملين بصناعات صهر النحاس بمقاطعة تاكوما بواشنطن.

إضافة إلى ما سبق، فقد ظهرت حالات أخرى من السرطان وذلك على هيئة أورام فى الأجزاء الحشوية مثل أورام كبدية، سرطان بالغدد الليمفاوية والدم، سرطان بالأنف والبلعوم، سرطان بالكُلى والمثانة. فى هذا الإطار، فقد استطاع العالم (Smith *et al*., 1992) بحساب عدد الأفراد المعرضين للموت نتيجة إصابتهم بسرطانات الكبد والرئة والكُلى والمثانة وكانت النسبة مرتفعة حيث وصلت إلى ١٣ مصاباً لكل ١٠٠٠ إنسان كانوا جميعاً يتناولون كمية ١ لتر من مياه شرب تحتوى على أكثر من ٥٠ ميكروجرام من الزرنيخ لكل لتر. وعلى العكس مما سبق، فقد كانت نتائج الدراسات على الزرنيخ العضوى سلبية من حيث إحداثه للسرطان.

أما فيما يتعلق بإحداث الطفرات، فقد أثبتت الدراسات بأن الزرنيخ لا يُحدث أية طفرات جينية فى البكتريا أو الخمائر لكن من جهة أخرى، فقد أشارت التجارب العديدة بأن مركبات الزرنيخ سواءً الخماسى أو الثلاثى قد استطاعت أن تُحدث تغيرات كروموسومية

سواء على هيئة كسور أو انحرافات وذلك بكروموسومات أحد أنواع خلايا الدم فى الإنسان وكذلك فى المزارع الخلوية لجلد الإنسان وكانت تلك التغيرات الكروموسومية أكثر شيوعاً فى العينات المأخوذة من الأفراد الذين يتعرضون بصفة مستمرة للزرنيخ ومع ذلك، فقد كانت تلك النتائج محل تساؤلات علمية عديدة وهذا ما أوضحته وكالة حماية البيئة الأمريكية (EPA, 1987).

١ -٧- التأثيرات التناسلية والتشوهات

إن التعرض لجرعات عالية من مركبات الزرنيخ غير العضوية التى تم إعطاؤها لفئران التجارب أثناء الحمل قد أدت إلى حدوث تشوهات مختلفة بالأجنة إلا أن ذلك قد اعتمد بشكل أساسى على وقت التعرض وطريقة التناول إلا أن ذلك لم يلاحظ على مستوى الإنسان فى الأفراد الذين كانوا يتعرضون للزرنيخ مهنياً. إضافة إلى ما سبق، فقد أشارت الدراسات إلى أن من ضمن التأثيرات السامة الناتجة من الزرنيخ تكون راجعة إلى فعل مركب الأرسين (Arsine) وهو عبارة عن صورة غازية ملتهبة تنتج من تفاعل الهيدروجين مع الزرنيخ وهذا الغاز يكون كناتج ثانوى فى عملية تنقية المعادن غير الحديدية. وعموماً، فإن غاز الأرسين يؤدى إلى ظهور أعراض الغثيان والقيىء وقِصر التنفس وصداع كما قد يؤدى إلى ظهور الهيموجلوبين فى البول وقد يصل الأمر إلى حدوث فشل كلوى وأنيميا.

١ -٨- الدلائل البيولوجية

إن الدلائل البيولوجية الدالة على التعرض للزرنيخ عبارة عن الدم والبول والشعر والأظافر. وبسبب قِصر فترة نصف العمر للزرنيخ، فإن مستوياته فى الدم يمكن الاستفادة بها من خلال أيام قليلة من التعرض الحاد إلا أنه قد تكون غير مفيدة إذا ما كان التعرض مزمناً. أما بالنسبة لعينات البول، فهى تعتبر كأفضل دليل فى حالة التعرض الحديث حيث وصلت القيم إلى مئات من الميكروجرامات لكل لتر فى حالة التعرض المهنى ولكن يلاحظ أن هناك بعض الكائنات البحرية التى تحتوى على تركيزات عالية جداً من المركبات الزرنيخية العضوية والتى تعتبر غير سامة حيث يتم إخراجها سريعاً فى البول بدون أى تغير (Lauwerys, 1983).

بناءً على ذلك، فإنه ينصح على العاملين بعدم تناول أى أنواع من الأغذية البحرية لفترة يوم أو يومين قبل إجراء اختبار الكشف عن الزرنيخ فى عينات الدم أو البول المأخوذ منهم. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن التركيزات الموجودة بالشعر أو بالأظافر قد تساعد على تقييم ما حدث من تعرض سابق. وهنا يجب التنويه إلى أنه لا توجد قياسات كيميائية حيوية تعكس حالة التسمم بالزرنيخ إلا أنه يجب معرفة تاريخ التعرض.

١-٩- علاج التسمم

لوحظ أن مركب (BAL) يتم استخدامه لعلاج حالات التهاب الجلد والرئة الناتجين عن التعرض المفرط للزرنيخ كما يتم استخدامه فى حالات التسمم المزمن بالزرنيخ وهذا على الرغم من أن فاعلية ذلك المركب تعتبر قليلة إلى حد ما (Fowler and Weissberg,1974).

٢- البيريليوم Beryllium

لقد لاحظ العلماء أن معظم التأثيرات السامة للبيريليوم تكون متركزة على الرئتين حيث تنشأ حساسية مفرطة للرئتين نتيجة التسمم الحاد بهذا المعدن. أما فى حالات التسمم المزمن، فإن ذلك المعدن يسبب تكوين أورام للرئتين على هيئة حبيبات مما ينشأ عنه مرض أُطلق عليه إسم (Berylliosis). أيضاً، فقد لوحظ أن العديد من المركبات التى يدخل فيها البيريليوم تسبب أوراماً خبيثة ضارة فى رئات فئران التجارب وكذلك القرود. وعموماً، فإن وجود البيريليوم فى البيئة ينشأ أساساً من احتراق الفحم الحجرى والزيوت البترولية مما ينتج عنه ١٢٥٠ طن من البيريليوم سنوياً. هذا بالإضافة إلى ما ينتج من الصناعات المختلفة مثل صناعة السيراميك والصناعات النووية، إنتاج آشعة إكس (X)، المركبات الفضائية وصناعة المصابيح الفلوريسينت.

وفيما يتعلق بكيفية التخلص من ذلك المعدن، فقد وجد أن الفئران يمكنها التخلص من نصف الكمية المستنشقة فى خلال أسبوعين بينما الكمية المتبقية يتم التخلص منها ببطء بل وقد تبقى بعض الكميات الضئيلة التى تتراكم بالأنسجة الليفية. أما فيما يتعلق بامتصاص ذلك المعدن، فإن السائل الحامضى بالمعدة هو المكان الوحيد الذى من خلاله تحدث عملية الامتصاص حيث يكون المعدن فى صورة أيونية، وبعد ذلك، فعند وصوله للأمعاء فإنه

يكون فى صورة فوسفات مترسبة. وعلى أية حال، فإن فترة بقاء البيريليوم بالدم وجد أنها قليلة حيث تم تقدير فترة نصف العمر بحوالى ٣ ساعات ولكنه سريعاً ما يتم توزيعه إلى الأنسجة خاصة وأن معظم الكمية الممتصة تتجه إلى العظام. من جهة أخرى، فإن البيريليوم يتم إخراجه من خلال البول ولكن بكميات ضئيلة للغاية (عدة نانوجرامات/ لتر).

٢-١ - أهم التأثيرات السامة للبيريليوم

لوحظ أن من أهم التأثيرات السامة للبيريليوم على الكائنات الحية هو تأثيره الضار على الجلد حيث يتسبب ذلك المعدن فى إحداث التهابات جلدية (Dermatitis) كما تظهر بثرات متحوصلة (Papulovesicular) بالمناطق الجلدية المتأثرة. إضافة إلى ذلك، فإن من أشهر ما ينشأ عن التسمم بالبيريليوم هو تأثيراته الضارة على الرئة حيث إنه فى حالة التسمم الحاد لوحظ حدوث مرض الالتهاب الرئوى بما يشمل فى ذلك أجزاء أخرى من الجهاز التنفسى مثل الممر الأنفى والبلعوم والقصبات الهوائية والشُعب الهوائية. أما فى حالة التعرض المزمن، فقد لوحظ بالكشف على العاملين فى صناعة مصابيح الفلوريسينت أنهم يتعرضون إلى مركبات البيريليوم غير ذائبة خاصة أكسيد البيريليوم. وقد كانت أهم الأعراض تتمثل فى قِصر التنفس وزرقان لون الجلد. وعموماً، فإن البيريليوم من المعادن التى دلت عليه الدراسات بأنه معدن مسرطن وذلك منذ عام ١٩٤٦. وحديثاً، فقد تم التوصل إلى أنه معدن مسبب للسرطان للإنسان ولكن بصورة محدودة. وعلى مستوى تأثيراته الخلوية، فقد تبين أنه يتسبب فى إحداث تغيرات مورفولوجية بالخلايا كما أنه يتسبب فى تقليل معدلات تخليق الحامض النووى (DNA) ومع ذلك فليس لذلك المعدن أية تأثيرات طفرية عندما تم ختباره على النظم البكتيرية.

٣ - الكادميوم Cadmium

إن الكادميوم عبارة عن أحد المعادن الثقيلة (Heavy Metal) والذى يُعتبر معدن سام حديث من حيث اكتشافه الذى كان فى عام ١٨١٧. وعلى أية حال، فإن بداية استخدام ذلك المعدن فى الصناعة كان على مستوى ضئيل حتى منتصف الخمسينات. أما الآن، فإن الكادميوم عبارة عن معدن هام جداً من حيث استخدامه فى العديد من الصناعات والتى من

أهمها صناعة الصفائح الكهربائية، جلفنة المعادن (من حيث صفاته التى يتميز بها من حيث عدم قابليته للتآكل) كما أنه يُستخدم كصبغات ملونة للدهانات والمواد البلاستيكية وكذلك فى صناعة المواد سالبة الشحنة والمستخدمة فى صناعة البطاريات من النوع (نيكل-كادميوم). إضافة إلى ذلك، فإن الكادميوم يعتبر من أحد المنتجات الثانوية التى تنشأ عن صناعات تعدين وصهر الزنك والرصاص وهذا هو المصدر الأكثر أهمية وخطورة من حيث التلوث البيئى.

من جهة أخرى، فقد لوحظ أن الكادميوم الموجود بالهواء خاصة بالأماكن الصناعية والمدن تتراوح قيمته ما بين ٠,٠٢-٠,٠٥ ميكروجرام/ م³ بينما يصل تركيزه بالمناطق الريفية إلى ما بين ٠,٠٠١-٠,٠٠٥ ميكروجرام/ م³. أما عن محتوى السلع الغذائية من الكادميوم، فقد تم تقديره ووجد أنه على النحو التالى: فى اللحوم والأسماك والفاكهة وتحتوى على كميات من الكادميوم تتراوح إلى ما بين ١-٥٠ ميكروجرام/ كيلوجرام.

وعموماً، فإن معظم التركيز من الكادميوم (٥٠-٧٥ ٪) لوحظ أنه يتركز بالكبد والكُلى للحيوانات المأخوذ منها اللحوم. أما بالنسبة للأسماك، فقد وجد أن المحارات مثل بلح البحر (أحد الرخويات) والإسكالوب (محار مروحى) من أكثر المصادر الغذائية المحتوية على الكادميوم حيث تحتوى تلك الكائنات على كميات تتراوح ما بين ١٠٠-١٠٠٠ ميكروجرام/ كيلوجرام. والسبب من وراء ذلك هو أن الأسماك المحارية تستطيع أن تراكم الكادميوم من الماء وبعدها يتراكم الكادميوم بداخلها من خلال ارتباطه بالببتيدات الموجودة بتلك الكائنات. أما فى الحبوب، فإن الكادميوم يصل تركيزه بها إلى ما بين ١٠ إلى ١٥٠ ميكروجرام/ كيلوجرام حيث لوحظ أن الكادميوم من أكثر المعادن سهولة من حيث امتصاصه بالنباتات عن أى معدن آخر مثل الرصاص (EPA, 1981). وفى حقيقة الأمر، فإن السبب فى ذلك هو احتواء التربة على الكادميوم بكميات كبيرة يكون مصدرها الأساسى هو تساقط الكادميوم من الهواء وكذلك من مياه الرى وأيضاً نتيجة وجوده بالمخصبات (خاصة المخصبات الفوسفاتية والتى تحتوى على ما يقارب من ٢٠ مليجرام/ كيلوجرام) ونظراً لذلك، فقد قدرت كمية الكادميوم بالوحل الطميى ووجد أنها تحتوى على ١٥٠٠

مليجرام/ كيلوجرام مادة جافة من الطمى.

بناءً على ذلك، واعتماداً على حقيقة أن الكادميوم أصبح منتشراً بصورة واسعة فى أغلب المكونات البيئية، فقد أمكن حساب قيمة معدل الأخذ اليومى من الكادميوم من خلال الغذاء والهواء والماء بأمريكا الشمالية وأوروبا وقدرت تلك القيمة بحوالى ١٠-٤٠ ميكروجرام/ يوم. إضافة إلى ذلك، فإنه بالنسبة لمصادر التعرض، فقد وجد أن امتصاص هذا المعدن من خلال التنفس قد تم تقديره بحولى ١٥-٣٠ ٪ وهذا هو المصدر الأكثر خطورة فى أماكن العمل حيث يتواجد الكادميوم فى صورة أدخنة أو عوالق جوية. هذا بالإضافة إلى ما يتم إمتصاصه من خلال عادة تدخين السجائر حيث وجد أن السيجارة الواحدة تحتوى على ١-٢ ميكروجرام كادميوم إلا أن الذى يتم إستنشاقه هو ١٠ ٪ من تلك الكمية.

٣-١ - التخلص من الكادميوم

لوحظ أن امتصاص الكادميوم من الجهاز الهضمى أقل منه فى حالة الجهاز التنفسى ومع ذلك، فإن معدل الامتصاص بالأمعاء يزداد فى حالة افتقاد الغذاء لبعض العناصر الأساسية المهمة مثل الكالسيوم والحديد والبروتين. فقد لوحظ أن الغذاء المفتقد للكالسيوم، فإن ذلك يُزيد من التنبيه وإثارة تخليق المعقد (بروتين كالسيوم) وهو المعقد الذى يُزيد من معدل امتصاص الكادميوم. كذلك فى حالة النساء اللاتى يفتقدن إلى وجود الفيريتين (ferritin) فى السيرم فإن ذلك يزيد من معدل امتصاص الكادميوم. أيضاً، فقد أثبتت الدراسات أن الزنك يعمل على نقص امتصاص الكادميوم بسبب أن الزنك يقوم بتنبيه إنتاج المعقد البروتينى الميتالوثيونين (Metallothionein).

أما بالنسبة لعمليات نقل الكادميوم بداخل الجسم، فقد لوحظ أن الكادميوم ينتقل من خلال الدم عن طريق ارتباطه بكرات الدم الحمراء والبروتينات ذات الوزن الجزيئى الكبير الموجودة بالبلازما خاصة الألبيومين بينما يوجد جزء صغير من الكادميوم ينتقل عن طريق الدم من خلال المعقد البروتينى الميتالوثيونين (Metallothionein). بناءً على ذلك، فقد وجد أنه فى الوضع الطبيعى بدون أى تعرض زائد، فإن محتوى الدم من الكادميوم فى الإنسان البالغ يكون أقل من ١ ميكروجرام/ لتر، بينما فى الأطفال حديثى الولادة، فقد تصل الكمية

الإجمالية للجسم كله إلى أقل من ١ مليجرام والسبب فى ذلك قد يرجع إلى أن المشيمة وجد أنها تستطيع تخليق المعقد البروتينى الميتالوثيونين (Metallothionein) وهذا فى حد ذاته يعتبر حاجزاً أمام الكادميوم الموجود بجسم الأم من أن ينفذ بكميات كبيرة من الأم إلى ما تحمله من جنين. أما بالنسبة إلى لبن الأم واللبن البقرى، فإن محتواهما من الكادميوم قليل (أقل من ١ ميكروجرام/ كيلوجرام لبن). وعموماً، فإن فترة نصف العمر للكادميوم فى جسم الإنسان قد تصل إلى ٣٠ عاماً وذلك بسبب تراكمه بالكبد والكُلى والأنسجة الناعمة (Friberg *et al.*, 1986).

٣-٢- التأثيرات السامة للكادميوم

وجد أن التسمم الحاد بالكادميوم قد يحدث نتيجة تناول تركيزات كبيرة من الكادميوم قد تكون متواجدة فى مشروبات ملوثة بتركيزات قد تصل إلى ١٦ مليجرام/ لتر أو نتيجة تناول أغذية ملوثة بذلك المعدن مما ينتج عنه العديد من الأعراض مثل الغثيان – القيىء – آلام فى البطن ولكن سريعاً ما يحدث الشفاء. أما فى حالة استنشاق أدخنة الكادميوم أو الأبخرة الناتجة عن تسخين مواد تحتوى على الكادميوم، فإن ذلك يؤدى إلى حدوث أمراض رئوية مثل الاستسقاء الرئوى. أما فى حالة التعرض المزمن لجرعات قليلة لفترات زمنية طويلة، فإن ذلك ينتج عنه تأثيرات سامة على هيئة أمراض انسداد الرئة المزمن الناتج من الالتهاب المزمن للشُعب الهوائية (Chronic bronchitis) وتليف فى الممرات الهوائية وضرر بالحويصلات الهوائية الأمر الذى يؤدى إلى انتفاخ فى الرئة. ومن الدلائل التى تشير إلى هذه التأثيرات: حدوث صعوبة فى التنفس (Dyspnea) وإنخفاض معدل سعة الرئة وازدياد كمية المتبقيات الأمر الذى يؤدى إلى حدوث موت الخلايا الطلائية المبطنة للحويصلات مما يؤدى إلى خروج وانسياب الإنزيمات من الأغشية القاعدية المحيطة بالحويصلات مما يسبب ضرراً غير عكسى لهذه الحويصلات. تلك الأضرار قد تشمل حدوث تمزق بالحجاب الحاجز (Rupture of Septa) وتليف بالأنسجة الرئوية.

أما بالنسبة للكُلى، فإن التأثيرات الضارة للكادميوم قد تم ملاحظتها بوضوح على الأنابيب الكلوية القريبة. والدليل على ذلك هو ملاحظة ازدياد كمية الكادميوم فى البول مع

وجود بروتين فى البول ولذلك تسمى الحالة الأخيرة باسم (Proteinuria) وأيضاً وجود أحماض أمينية فى البول (Aminoaciduria)، وكذلك وجود جلوكوز فى البول (Glucosuria) مع انخفاض معدل امتصاص الفوسفات. أما بالنسبة للتغيرات المورفولوجية، فهى غير متخصصة، بمعنى أنه قد لوحظ تغيرات تؤدى إلى حدوث تدهور خلوى للأنابيب الكُلوية وذلك كمرحلة أولية بعدها يحدث تطور للمرض وذلك بحدوث التهاب وتليف فى الأنسجة البينية. وقد أشارت الدراسات إلى إمكانية وجود علاقة بين مستويات الكادميوم فى الكُلى وبين نتائج التحليلات بواسطة استخدام آشعة إكس (X).

وعموماً، فقد أمكن استنتاج أن التركيز الحرج أو الخطير للكادميوم بالقشرة الكلوية والذى ينشأ عنه فشل فى وظيفة الأنابيب الكلوية هو ٣٠٠ ميكروجرام/ جرام بالنسبة للقشرة الكلوية و ٦٠ ميكروجرام/ جرام بالنسبة للكبد. إضافة إلى ما سبق، فقد تم حساب تركيز الكادميوم الذى يؤدى إلى حدوث فشل كلوى وذلك من خلال دراسات حساب تركيز معدل الأخذ اليومى لغذاء يحتوى على كادميوم وكانت النتائج كالآتى: إذا تم التناول اليومى لغذاء يحتوى على ١٤٠-٢٦٠ ميكروجرام كادميوم يومياً لمدة أكثر من ٥٠ عاماً أو من خلال التعرض اليومى فى مكان العمل من خلال الهواء بمقدار ٥٠ ميكروجرام/ م^{٣} لأكثر من ١٠ أعوم، فإن ذلك يؤدى إلى حدوث الفشل الكلوى (WHO, 1989; Thun *et al.*, 1989; WHO, 1992).

وحديثاً، فقد أمكن الكشف عن أحد أنواع البروتينات (β_2-microglobulinuria) فى البول كدليل على حدوث الفشل الكلوى (Nogawa *et al.*, 1989). كذلك، فقد أمكن إثبات أن وجود بروتينات أخرى مثل (Retinol) وإنزيم (Ribonuclease) والألبيومين والترانسفيرين (Transferrin) يعتبر وجود أى منهم دليلاً على حدوث خلل فى وظيفة الكُلى وبداية الفشل الكلوى.

٣-٣- دور المعقد البروتينى الميتالوثيونين (Metalothionein) فى سمية الكادميوم

لوحظ أن تراكم الكادميوم فى الكُلى بدون ظهور تأثير سام من الممكن حدوثه وذلك

نظراً لتكون معقد [كادميوم-ثيونين (Cadmium- thionein)] أو ما يُعرف بالميتالوثيونين (Metallothionein) وهو عبارة عن معقد بروتينى ذى وزن جزيئى منخفض حوالى ٦٥٠٠ دالتون يرتبط بالمعدن (Suzuki, 1982). وقد تم تحديد التركيب لهذا المعقد البروتينى من حيث احتوائه على الأحماض الأمينية ووجد أن حوالى ٣٠ ٪ من الأحماض الأمينية لذلك المعقد عبارة عن الحمض الأمينى سيستيئين (Cysteine) وبالتحديد، فقد كان عدد الأحماض الأمينية لهذا المعقد هو ٦١ حمضاً أمينياً مختلفاً، و ٢٠ حمضاً أمينياً (Cysteine).

وعلى أية حال، فإنه نتيجة لارتباط الكادميوم بالمعقد ميتالوثيونين، فإن ذلك ينتج عنه عدم سمية إلا أن بزيادة تركيز الكادميوم عن ذلك المرتبط بهذا المعقد، فإن ذلك ينتج عنه حدوث التسمم وهذا ما يحدث فى حالة الضرر الكلوى حيث إن الكادميوم المسبب للضرر الكلوى هو الكادميوم الزائد والفائض عن الجزء الآخر المرتبط بالمعقد.

وهناك نظرية أخرى تفترض أن الكادميوم المرتبط بالمعقد يعتبر ساماً حيث إن جزيئات الكادميوم المرتبطة بالمعقد يتم انسيابهم من الخلايا الكبدية وبعدها يحدث عملية الترشيح بواسطة المكببات الكلوية (renal glomeruli) وبعدها يحدث إعادة امتصاص بواسطة الخلايا المحددة للأنابيب القريبة وهذا ما ينتج عنه انسياب لأيونات الكادميوم التى تسبب الضرر الكلوى. والدليل الذى يُثبت صحة هذه النظرية، هو عندما تم تقديم المعقد (كادميوم-ميتالوثيونين) فقد اتضح التأثير السام لذلك المعقد على خلايا الأنابيب الكلوية بالإضافة إلى زيادة مستوى المعقد فى البلازما بزيادة التعرض للكادميوم (Wang *et al.*, 1993; Chan *et al.*, 1993; Dorian *et al.*, 1995).

٣-٤ - الكادميوم وانعكاس التأثيرات الكلوية

لوحظ من الدراسات الخاصة بمتابعة الأشخاص الذين يعانون من أمراض الفشل الكلوى الناتجة عن تعرضهم المهنى للكادميوم، أن وجود البروتين فى البول هو وجود غير عكسى وذلك بدليل وجود الكرياتينين (Creatinine) فى سيرم هؤلاء الأشخاص بمرور الوقت مما يدل على تطور حالة المرض الكلوى.

أيضاً، بالنسبة للأشخاص الذين يعانون من الفشل الكلوى نظراً لتناولهم للغذاء

الملوث بالكادميوم خاصة الأرز الملوث، فإن حالة المرض لم تتراجع ومازال يتواجد مركب (β_2-microglobulinuria) حتى وصل إلى ١٠٠٠ ميكروجرام/ جرام كرياتينين وذلك بالرغم من استبعادهم من التعرض والتناول لأى مصدر ملوث لفترة أكثر من ١٠ سنوات. وقد تم إيضاح السبب فى حالة عدم الاسترجاع للشفاء بالرغم من توقف التعرض وذلك بسبب ما يحدث من تحول وانسياب الكادميوم من الكبد وانتقاله إلى الكُلى (;Ellis 1985 .(Kido *et al.*, 1988; Roels *et al.*, 1989

٣-٥- الكادميوم والجهاز الهيكلى

لاحظ العلماء أن سمية الكادميوم لها تأثير على أيض الكالسيوم والفوسفور، كما وجد أن الأشخاص الذين يعانون من الأمراض الكلوية الناتجة عن التسمم بالكادميوم، فإن الكُلى لهؤلاء الأشخاص وجد أنها تحتوى على حصوات مع ملاحظة حدوث زيادة فى إخراج الكالسيوم فى البول بينما فى حالة التعرض المزمن للكادميوم، فإن نسبة تواجد الكالسيوم فى البول وجد أنها تقل عن المعدل الطبيعى. وطبقاً لما يحدث من فقدان الكالسيوم كما سبق، فإن ذلك يكون له أكبر الأثر على حدوث تغيرات بالجهاز الهيكلى. تلك التغيرات تتمثل فى الشعور بآلام فى العظم وحدوث مرض لين العظم (Osteomalacia).

ولقد لوحظ على السيدات اللاتى ولدن عدة مواليد باليابان قبل وأثناء الحرب العالمية الثانية أنهن يعانين من لين فى العظام وأمراض كُلوية. والأمر الذى كان يساعد على ظهور هذه الأمراض هى فى الواقع عدة عوامل مساعدة مثل نقص التغذية خاصة فيتامين (D). بناءً على ذلك، فإنه يحدث نقص وإيقاف فى تحول فيتامين (D) [25 (OH) vitamin D] إلى [1 α, 25 $(OH)_2$ vitamin D]، الأمر الذى ينشأ عنه نقص وانخفاض فى معدل امتصاص الكالسيوم وبالتالى نقصان فى تصلب العظام مما يؤدى فى النهاية إلى حدوث لين العظام. والدليل على ذلك هو نقص كمية [1 α, 25 $(OH)_2$ vitamin D] فى المرضى الذين قد تعرضوا للتلوث بالكادميوم مع وجود أضرار كلوية لهؤلاء المرضى (Nogawa *et al.*, .(1987; Friberg *et al.*, 1986; Bhattacharaya *et al.*, 1988

٣ - ٦ - الكادميوم وعلاقته بمرض الضغط العالى والأوعية القلبية

أشارت الدراسات أن الكادميوم عبارة عن مادة مسببة وبشكل أساسى لمرض الضغط العالى وذلك طبقاً لما يسببه الكادميوم من انقباض الأموعية الدموية مما ينشأ عنه ارتفاع ضغط الدم (Thun *et al.*, 1989) الأمر الذى قد أدى إلى ارتفاع معدلات الوفيات للمرضى الذين يعانون من أمراض الأوعية المخية نظراً لتعرضهم للتلوث بالكادميوم باليابان (Nogawa *et al.*, 1979).

وفى الدراسات على الحيوانات، ، فقد تم تعريض مجموعة من فئران التجارب إلى الكادميوم من خلال مياه الشرب، بعدها لوحظ ارتفاع فى معدلات النبضات الكهربائية التى سجلها جهاز رسم القلب الكهربائى، هذا بالإضافة إلى التغيرات الكيميائية الحيوية التى حدثت بعضلة القلب وقد تم إرجاع ذلك للعوامل التالية:

*- انخفاض مخزون الفوسفات المسئول عن إنتاج الطاقة من عضلة القلب.

*- انخفاض معدل انقباضات العضلة القلبية.

*- انخفاض نشاط إنزيم (Glutathione peroxidase) و إنزيم (Superoxide dismutase) فى الخلايا القلبية بسبب ما قد أحدثه الكادميوم من أضرار فى ميتوكوندريا العضلة القلبية.

٣-٧- الكادميوم والقدرة على إحداث السرطان

بمتابعة الدراسات التى تم إجراؤها على العاملين فى صناعة البطاريات المحتوية على الكادميوم والنيكل فى بريطانيا والسويد، لوحظ أن هناك زيادة فى معدلات الإصابة بسرطان الرئة وسرطان البروستاتا (Kjellstrom *et al.*, 1979; Sorahan and Waterhouse, 1983; Thun *et al.*, 1985). وعموماً، فقد تم التوصل إلى اعتبار أن الكادميوم مادة مسرطنة من القسم الأول بل وذات علاقة وطيدة بسرطان الرئة بل وسرطان البروستاتا (IARC, 1994; Waalkes and Rehm, 1994).

٣-٨- الكادميوم والدلائل البيولوجية

إن من أهم الدلائل التى تم استخدامها فى كشف وقياس مدى التعرض للكادميوم هو الكشف عن ازدياد إخراج الكادميوم فى البول. بمعنى آخر، فإنه فى الأشخاص الطبيعيين غير المتعرضين للكادميوم بصورة مكثفة، فإن نسبة وجود الكادميوم فى البول تكون قليلة وثابتة (حوالى ١-٢ ميكروجرام/ يوم) بينما فى حالة التعرض الزائد بالنسبة للعاملين فى مجال الصناعات المحتوية على الكادميوم، فإنه لا يلاحظ ازياد وجود الكادميوم فى البول وذلك حتى يتم ارتباط وشغل وتشبع كل الجوانب والأماكن المتخصصة فى المعقدات البروتينية المتخصصة بالارتباط بالكادميوم (Metallothionein). بعد حدوث عمليات التشبع، فإنه يبدأ ظهور الكادميوم فى البول مما يستدل منه على التعرض الزائد لهذا المعدن. لذلك، فإن قياس الكادميوم فى البول يعتبر كدليل جيد لمعرفة مدى التعرض للكادميوم (Nogawa *et al.*, 1979).

أيضاً، فمن الممكن الكشف عن البروتين (Retinol) فى البول كما يمكن الكشف عن طبيعة الإخراج البولى لإنزيم (*N*-acetyl-β-D-glucosaminidase) حيث يستدل منه على طبيعة الضرر الذى قد يحدث للكلية بسبب وجود الكادميوم (Kawada *et al.*, 1989). إضافة إلى ذلك، فإنه يمكن الكشف عن وجود المعقد البروتينى (Metallothionein) فى البول، الأمر الذى يستدل منه على المعلومات الدالة على التسمم بالكادميوم.

٣-٩- علاج التسمم بالكادميوم ***Treatment***

إن حساسية التسمم بالكادميوم وجد أنها تتأثر بعديد من العوامل والتى من أهمها قابلية الجسم لتقديم وتوفير أماكن ارتباط للكادميوم على المعقد البروتينى ميتالوثيونين (Metallothionein) كما أنه يمكن إحداث حماية أو وقاية من الكادميوم وذلك عن طريق احتواء الغذاء على الزنك أو الكوبلت أو السيلينيوم. من جهة أخرى، فإن أحد طرق المعاملة فى حالة التسمم بالكادميوم هى إيقاف التعرض للكادميوم.

إضافة إلى ذلك، فقد وجد أن المعاملة بالمركبات المخلبية المحتوية على مجاميع سلفوهيدريل مثل مركب البال (BAL) أو البنسيل أمين (Pencillamine) تؤدى إلى زيادة

مقدرة الإخراج الصفراوى للكادميوم. أيضاً، فإن المعاملة بمركبات الإديتا (EDTA) و (DTPA) يؤدى إلى زيادة الإخراج البولى للكادميوم ولكن بشرط أن يتم التداوى بعد التعرض للكادميوم بفترة زمنية قصيرة قبل أن يتم تخليق المعقد البروتينى ميتالوثيونين (Metallothionein) (Cherian and Rodgers, 1982).

أما فى حالة التعرض المزمن للكادميوم حيث يكون الكادميوم قد ارتبط بالمعقد البروتينى ميتالوثيونين، فإن أفضل مركبات تتم المعاملة بها هى مشتقات الداى ثايوكرباميت (Dithiocarbamate) (Jones *et al.*, 1988) وقد تم إثبات ذلك باستخدام المركب (*N*-Benzyl-D-glucamin-dithiocarbamate) حيث أدى ذلك إلى انخفاض محتوى الجسم فى الفئران من الكادميوم بعد التعرض المزمن لهذا المعدن (Kojima *et al.*, 1989).

٤ـ الكروميوم Chromium

وجد العلماء أن الكروميوم من العناصر المتوافرة بشكل كبير بالقشرة الأرضية كما أنه يتواجد فى حالاته المتأكسدة والتى تتراوح فى مدى واسع من التكافؤات والتى تبدأ بالتكافؤ الثنائى (Cr^{2+}) إلى التكافؤ السداسى (Cr^{6+}) ولكن لوحظ أن كلا الصورتين (التكافؤ الثنائى والسداسى) فقط هما الموجودان بالطبيعة البيولوجية إلا أن الصورة الأكثر انتشاراً هى الصورة ثلاثية التكافؤ بينما الصورة سداسية التكافؤ لمركبات الكرومات هى الأكثر أهمية على المستوى الصناعى. فعلى سبيل المثال، لوحظ أن كرومات الصوديوم وداى كرومات الصوديوم هما المادتان الأساسيتان لإنتاج جميع المواد الكيميائية المحتوية على الكرومات. فنجد أن داى كرومات الصوديوم يتم إنتاجها صناعياً من تفاعل حمض الكبريتيك مع كرومات الصوديوم.

وعموماً، فإن المصدر الرئيسى للكروميوم هو المعدن الخام للكروميت وهذا المعدن الخام وجد أنه يحتوى على خليط من معادن أخرى حيث قد يتحول إلى أحد أنواع الكروميوم الحديدى (Ferrochromium) أو نواتج أخرى تحتوى على نسب مختلفة من الكوبلت أو النيكل. ومن ناحية أخرى، فإن الناتج الموجود فى صورة الكروم الحديدى (Ferrochrome) يتم استخدامه فى إنتاج الصلب عديم الصدأ. أما استخدامات داى كرومات الصوديوم،

فإنها تنحصر فى إنتاج صبغات الكروم وكذلك فى إنتاج أملاح الكروم المستخدمة فى دباغة الجلود وصناعة المواد المثبتة للصبغات وصناعة المواد الحافظة للخشب وصناعة المواد عديمة التآكل المستخدمة فى الأدوات المطبخية والغلايات وحلزونات الثقب المستخدمة فى التنقيب عن البترول.

٤-١- التواجد البيئى للكروميوم

لوحظ أن وجود الكروميوم بالبيئة الهوائية ينشأ أساساً من خلال مصادر التلوث الصناعى خاصة المتعلقة بإنتاج الكروم الحديدى وتنقية المعدن الخام ومصانع المواد الكيميائية. وقد وجد أن نسبة الكروميوم فى الهواء بالمناطق الريفية قد وصلت إلى أقل من ٠,١ نانوجرام/ م٣، بينما فى المناطق الصناعية فتتراوح نسبته من ٠,٠١ إلى ٠,٠٣ ميكروجرام/ م٣. إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن مصانع إنتاج الأسمنت تعتبر من أهم المصادر الفعالة المتسببة عن وجود الكروميوم فى الهواء الجوى، حيث يترسب الكروميوم ويتساقط على الأسطح المائية والأرضية ومن ثم يترسب بالطبقة الوحلية المترسبة (الطبقة الرسوبية Sediment) فى قاع الأنهار. بناءً على ذلك، فإنه من المصادر المستخدمة للكشف عن وجود الكروميوم هى المخلفات المائية الناتجة من المصانع التى تستخدم الكروم وكذلك الناتجة من مصانع التعدين ومصانع الأنسجة والدباغة. أما بالنسبة لطبيعة تواجد الكروميوم بالغذاء فهى قليلة حيث تم تقدير نسبة التناول اليومى للإنسان ووجد أنها أقل من ١٠٠ ميكروجرام.

٤-٢- أهمية الكروميوم للإنسان

لوحظ أن الكروميوم ثلاثى التكافؤ قد تم اعتباره من العناصر الغذائية الأساسية والتى يحتاج إليها الجسم بكميات ضئيلة حيث إنه يدخل فى تركيب ما يُطلق عليه اسم [عامل تحمل الجلوكوز (Glucose Tolerance Factor)] (Mertz, 1969). ذلك العامل عبارة عن أحد العوامل المساعدة التى تدخل فى فعل الإنسولين كما أنه له دور هام فى الأنشطة الحيوية الخاصة بذلك الهرمون وذلك من خلال تكوين معقد ثلاثى مع مستقبلات الإنسولين مما ينتج عنه تسهيل ملاصقة الإنسولين بهذه المستقبلات.

ولقد لوحظ أن نقص جسم الإنسان من الكروميوم قد يظهر فى الأطفال نتيجة سوء التغذية بينما فى كبار السن نتيجة الإصابة بمرض السكر. ولقد تم ملاحظة أن التغذية على المدى الطويل على الأغذية المخلقة غير المدعمة بالكروميوم قد تؤدى إلى نقص فى الكروميوم مما ينتج عنه حدوث أضرار فى الأيض الحيوى للجلوكوز والبروتين والدهون مما يؤثر فى النهاية على معدل النمو.

٤-٣- سمية الكروميوم

وجد أن الكروميوم الموجود فى صورة ثلاثية التكافؤ هى من أكثر الصور انتشاراً وشيوعاً فى الطبيعة وفى المود البيولوجية. من جهة أخرى، فإنه لم يوجد أى دليل قد استطاع إثبات أن الصورة ثلاثية التكافؤ قد تتحول إلى الصورة السداسية بأى نظام بيولوجى بينما لوحظ أن الكروميوم سداسى التكافؤ يمكنه النفاذ من خلال الأغشية الخلوية وبعدها يتم اختزاله بداخل الخلايا إلى الصورة ثلاثية التكافؤ.

وعلى أية حال، فقد لوحظ أن معظم حالات التسمم بالكروميوم تنشأ من الحوادث العرضية أو نظراً لمحاولات الانتحار أو نتيجة العلاج بالعقاقير المحتوية عليه. ولذلك، فإن معظم التأثير الحاد الذى يلاحظ نتيجة لتناول الكروميوم نجده أنه يتحدد فى إحداث تنكرز (Necrosis) أو ما يعرف بالموت الموضعى للأنابيب الكلوية. ولقد أشارت الدراسات إلى أن الكروميوم السداسى له تأثيرات تآكلية (مسبب للتآكل) مما ينتج عنه حدوث قرح مزمنة وثقب بالحاجز الأنفى ومناطق جلدية أخرى. وعموماً، فمن المراجع التى تفيد القارئ بالمزيد من المعلومات التفصيلية عن التأثيرات الصحية للكروميوم وعلاقة ذلك بمستويات التعرض له، فإن ذلك يمكن التوصل إليه من خلال ما نشره العلماء:

(Fishbein, 1981; WHO, 1988; O'Flaherty, 1995)

٤-٤ - قدرة الكروميوم على إحداث السرطان

بالنسبة لحالات التعرض المزمن للكروميوم من خلال عمليات إنتاج الكروم وصناعات صبغات الكروم، فإن ذلك يتبعه حدوث أمراض سرطانية للجهاز التنفسى

(Langard and Norseth, 1986). والسبب فى استنتاج ذلك، أنه قد لوحظ فى بداية عام ١٩٣٦ أن هناك بعض الدلائل التى وجدت فى ألمانيا والتى تشير إلى حدوث حالات سرطان رئوى بين العاملين الذين تعرضوا لغبار الكروميوم. وفى عام ١٩٥٠فقد تم تحديد عدد الحالات ووجد أنها ١٠٩ حالة سرطان فى مصانع إنتاج الكرومات و ١١ حالة سرطان فى مصانع صبغات الكروم وحالتان فى صناعات أخرى. والمخاطرة الكبيرة التى قد ينتج عنها السرطان هى التعرض للصورة سداسية التكافؤ الموجودة فى صورة حمض ذائب أو فى صورة غير ذائبة فى الماء وهما الصورتان الموجودتان فى مجال التنقية والتكرير.

٤-٥- مدى تحمل جسم الإنسان للكروميوم

وجد أن درجة تركيز الكروميوم فى الأنسجة تعتمد على طبيعة التوزيع الجغرافى للإنسان بمعنى أنه وجد أن الكروميوم يصل إلى أعلى من ٧ ميكروجرام/كجم فى الرئة للأشخاص الموجودة بمدينة نيويورك أو شيكاغو مع وجود تركيزات قليلة بالكبد والكلية بينما فى الدم يصل التركيز إلى ما بين ٢٠-٣٠ ميكروجرام/لتر فى الأشخاص الذين لم يتعرضوا بشكل كثيف. أما فى حالات التعرض المهنى، فإن نسبة الكروميوم بالدم تزداد نظراً لزيادة محتوى الكروميوم بكرات الدم الحمراء. وفيما يتعلق بإخراج الكروميوم من الجسم، فإن ذلك يتم عن طريق البول بمعدل قد يقل إلى ١٠ ميكروجرام/يوم وذلك فى الوضع الطبيعى بدون أى تعرض كثيف.

٥- الرصاص Lead

إن الرصاص قد تم اعتباره معدن سام موجود بكل مكان حيث قد أمكن الكشف عن تواجده فى جميع مكونات البيئة بمراحلها وأنظمتها البيولوجية المختلفة. وحيث إنه معدن سام لجميع أشكال الحياة عند التعرض له بشكل كبير، فإنه لم يتم إثبات أى احتياج بيولوجى لذلك المعدن ولذلك، فإن معظم الكتابات التى تم إصدارها عن ذلك المعدن قد أشارت إلى أن هذا المعدن يكون ساماً عند أى مستوى من الجرعات. وعلى أية حال، فإن سمية هذا المعدن تتوقف على العديد من العوامل مثل مستوى العمر وظروف التعرض إلا أن معظم الضرر يتمثل فى سمية ذلك المعدن على الجهاز العصبى. وقد وجد أن الأطفال هم الأكثر

حساسية خاصة حديثى الولادة وحديثى المشى وكذلك فى مرحلة الأجنة.

٥-١ - مصادر الرصاص

على الرغم من أن الغذاء (الملوث) هو أهم المصادر الرئيسية للتعرض لذلك المعدن إلا أن هناك مصادر أخرى والتى من أهمها:

- الرصاص الموجود فى الدهانات المدهون بها المساكن القديمة.
- مخلفات وسائل النقل (عوادم السيارات والأوتوبيسات وسيارات النقل وغيرها).
- مخلفات المصانع.
- الغبار الناتج عن تنظيف الملابس والأحذية الخاصة بالعاملين فى المصانع.

وعموماً، فقد أمكن تقدير ما يمكن تناوله يومياً عن طريق الغذاء ووجد أنه يقدر بحوالى ١٠٠ ميكروجرام/ يوم للبالغين (EPA, 1986). أما ما يمكن تناوله عن طريق مياه الشرب فهى كميات تتراوح ما بين ١٠ إلى ٢٠ ميكروجرام. وعلى أية حال، فقد لوحظ أن البالغين تستطيع أجسامهم بامتصاص حوالى ٥-١٥ ٪ مما يتم تناوله يومياً إلا أن الأطفال وجد أنه لهم مقدرة أكبر على امتصاص الرصاص عن البالغين.

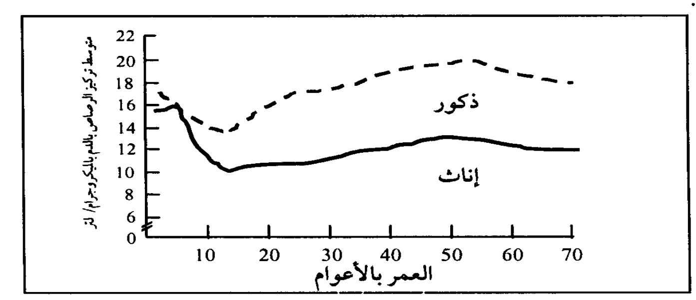
والرصاص الموجود بالغلاف الجوى وجد أنه فى صورة صلبة (غبار أو حبيبات معلقة) من أكاسيد الرصاص أو فى صورة أبخرة خاصة تلك الموجودة فى صورة ألكيلية والتى تنتج نتيجة التبخر من عادم السيارات. بناءً على ذلك، فإن الرصاص قد يتم امتصاصه من خلال الرئة ولكن ذلك يعتمد على العديد من العومل التى من أهمها درجة التركيز - حجم الهواء المستنشق يومياً - قُطر الحبيبات التى يتم استنشاقها. وفيما يتعلق بتلك الجزئية، فقد وجد أن الحبيبات ذات قُطر أكبر من ٠,٥ ميكرومتر تظل موجودة فى الرئتين لفترة ولكن بعدها يتم طردها أو ابتلاعها، أما الحبيبات الجزيئية ذات أقطار أقل من ٠,٥ ميكرومتر فإنها تظل موجودة فى الرئتين ومن هنا تكمن المشكلة حيث إن حوالى ٩٠ ٪ من جزيئات الرصاص الموجودة بالغلاف البيئى وجد أنها ذات أقطار أقل من ٠,٥ ميكرومتر وبالتالى تظل موجودة بالرئة.

بناءً على ذلك، فإن تركيز الرصاص بالهواء يختلف بدرجة كبيرة على حسب طبيعة

المكان. فعلى سبيل المثال، وصل تركيز ذلك المعدن فى الهواء إلى ١ ميكروجرام/ م٣ فى بعض المدن. وفى الولايات المتحدة، فإن نسبة وجود الرصاص بالهواء وجد أنها أقل من معدل التعرض اليومى المفروض.

من جهة أخرى، فإنه بعد عملية الامتصاص لذلك المعدن، فإن ٩٠ ٪ من الرصاص وجد أنه يتركز فى كرات الدم الحمراء حيث يظل جزءاً منه مرتبطاً بأغشية تلك الكرات بينما الجزء الآخر يدخل ويرتبط بالهيموجلوبين وجزء آخر يتواجد فى البلازما وهذا فى حد ذاته ما ينتج عنه حدوث توازن بين الرصاص المرتبط بكرات الدم وبين الرصاص الموجود بالبلازما. وعموماً، فمن أكثر الأشخاص الذين تم الكشف عن وجود الرصاص فى أجسامهم (الدم) ذوى الأعمار ما بين ٦ شهور إلى ٥ سنوات حيث قد وصل الرصاص إلى ما بين ١,١٢-٣,١٦ ميكروجرا/ لتر، (والسبب فى ذلك يرجع إلى عادة الأطفال فى وضع أيديهم فى الفم أثناء معيشتهم بالبيئة الملوثة) بينما فى البالغين الذين تراوحت أعمارهم ما بين ٢٥ إلى ٥٤ عاماً، كان الرصاص فى دماء هؤلاء الأشخاص قد وصل إلى ١٥,٣ ميكروجرام/ لتر وذلك فى الأعمار- ما بين ٤٥-٥٤ عاماً، بعد ذلك فقد لوحظ أن الرصاص يقل مستواه بالدم بتقدم العمر.

وعلى أية حال، فقد اتضح أن وجود الرصاص يكون قليلاً فى الإناث (١١,٩ ميكروجرام/ لتر) عن الذكور (١٦,١ ميكروجرام/ لتر) وذلك كما يتضح من الشكل (٤-٢).



شكل (٤-٢): يبين القيم الممثلة لمستويات الرصاص فى دماء الأشخاص الذين كانوا نماذج للتحليل بالولايات المتحدة الأمريكية وذلك فيما بين الأعوام ١٩٧٦ وحتى ١٩٨٠ (مأخوذ عن Mahaffey *et al.*, 1982)

وبالنسبة لعلاقة الرصاص بالجهاز العصبى، فإن الرصاص وجد أنه يتركز فى المادة الرمادية (Gray matter) بالحبل الشوكى وبعض الأنوية للخلايا العصبية وأعلى تركيز للرصاص كان متركزاً بالقرن الأمامى بعد ذلك، فإنه يصل إلى المخ والقشرة المخية وبعدها يصل إلى النخاع المخى. أما فيما يتعلق بإخراج الرصاص، فإنه يتم من خلال الإخراج الكلوى بينما انتقاله يتم عن طريق المشيمة حيث لا توجد أى إعاقة تمنع من انتقال الرصاص ووصوله إلى الأجنة. والدليل على ذلك هو انخفاض محتوى دم الأم من الرصاص أثناء الحمل مما يُفترض معه أن الرصاص الموجود بالأم قد انتقل إلى الجنين والدليل الثانى هو أن أنسجة الجنين بما فى ذلك المخ تقوم بالحفاظ على تركيز الرصاص بمعدل ثابت بما يتوافق مع الزيادة فى الحجم.

٥-٢- سمية الرصاص

إن التأثيرات السامة التى يُحدثها الرصاص بجسم الإنسان تعتمد على درجة تركيزه التى تم التعرض لها وكذلك فترة بقائه. وعموماً، فإن هذه التأثيرات تشمل العديد من الأجهزة مثل الجهاز الإخراجى الكلوى والجهاز الدورى خاصة الدم وكذلك يمتد التأثير ليشمل الأنشطة الكيميائية الحيوية بالكائنات الحية المتأثرة بالرصاص، إلا أن أهم هذه الأجهزة بل وأكثرها حساسية هى الجهاز العصبى خاصة فى حديثى الولادة والأطفال بل ويمتد الأمر إلى البالغين (EPA, 1989 b; Needleman *et al.*, 1990). أما بالنسبة للتعرض المهنى أو عن طريق الحوادث، فإن ذلك يشمل حدوث أمراض بالجهاز العصبى المحيطى وأمراض عصبية مزمنة. ومن أكثر المظاهر شيوعاً والتى تشير إلى حدوث تأثير سام بين الأشخاص الطبيعيين هى ظاهرة ارتفاع ضغط الدم (EPA, 1989 b). أيضاً، فإن التأثير على الهيموجلوبين يعتبر من الدلائل التى تشير إلى مدى التعرض للرصاص كما قد تحدث تأثيرات ضارة على الجهاز الهضمى وأيضاً التناسلى.

وبالنسبة لطبيعة التعرض للرصاص بالبيئة، فإن معظم التعرض يحدث لمركبات الرصاص الموجودة فى شكل مركبات غير عضوية، أما الرصاص العضوى، فإنه يتواجد على هيئة مركب (Tetraethyl lead) وهو مركب له أسلوبه الخاص فى إحداث التسمم

.(Grandjean and Grandjean, 1984)

٥-٣- التأثيرات السامة للرصاص على الجهاز العصبى والسلوك العصبى فى الأطفال

لقد ظهرت أعراض أمراض الدماغ (Encephalopathy) بشكل واضح جداً فى الأطفال بعد التعرض لجرعات كبيرة من الرصاص حيث كان مستوى الرصاص بالدم قد وصل إلى أكثر من ٨٠ ميكروجرام/ لتر وكانت الأعراض التى تم تسجيلها كالآتى:

- بلادة – نسيان – قيئ – فقدان للشهية – دوخة – التخلج (عدم القدرة على التحكم فى انتظام الحركات العضلية) – انخفاض مستوى الشعور والوعى – غيبوبة – موت.

ونظراً لما سبق، فإن المظاهر المرضية التى تم العثور عليها بعد تشريح الجثث كانت كالآتى:

- حدوث حالة استسقاء بالمخ وذلك نتيجة لارتشاح ونضوح الدم من الشعيرات الدموية فى المخ، كما يحدث فقدان للخلايا العصبية وازدياد عدد الخلايا العصبية من النوع (Glial). وعموماً، فقد يحدث شفاء نسبى ولكنه يكون متبوع بحالة من التوابع المرضية مثل حدوث حالات من الصرع (epilepsy) والتخلف العقلى (Mental retardation) وأمراض عصبية متعلقة بالإبصار كما قد يحدث العمى (فقدان للبصر) فى بعض الحالات.

وفى بعض المناطق من العالم، فقد تم العثور على أطفال تحتوى أجسامهم (خاصة الدم) على مستويات من الرصاص تتراوح على ما بين ٥٠ – ٧٠ ميكروجرام ولكن بدون أى أعراض مرضية إلا أنه كان من الملاحظ حدوث تناقص فى معدل الإدراك كما كانت معدلات الذكاء التى تم تسجيلها كانت حوالى (٥) الأمر الذى أدى إلى تأثير هذه المستويات من الرصاص على ذكاء هؤلاء الأطفال بل ومقدرتهم على التحدث وطبيعة تعلمهم فى الفصول الدراسية الأمر الذى أدى إلى التوصية بدخول هؤلاء الأطفال للمعاهد ذات الخدمات الخاصة.

وعموماً، فقد كانت تلك الأعراض نتيجة لوجود عجز فى السلوك العصبى وهذا ما

يُطلق عليه اسم (سمية الرصاص قليلة المستوى Low-Level Lead Toxicity) وهى الحالة التى عندها يكون مستوى الرصاص فى دم الأطفال يتراوح ما بين ٣٠-٥٠ ميكروجرام/ لتر وقد تسمى هذه الحالة أيضاً (Subclinical Lead Toxicity) وهى حالة يمكن اكتشافها فقط من خلال تقييم السلوك النفسى العصبى مثل زيادة النشاط أو تدهور فى معدل الاستيعاب والتركيز.

٥-٤- ميكانيكيات التسمم العصبى

لقد دلت الدراسات على أن للرصاص تأثيرات على إحداث عجز فى عملية النقل العصبى وذلك من خلال تثبيط الوظيفة الكولينيرجية على الرغم من عدم وجود تغيرات مورفولوجية وإنما قد يرجع ذلك إلى انخفاض مستوى الكالسيوم خارج الخلايا (extracellular calcium). أو قد يحدث ذلك نتيجة لحدوث ضرر وتثبيط لوظيفة الناقل العصبى [γ-aminobutyric acid (GABA)] من خلال التفاعل مع المستقبلات بمنطقة ما قبل الاشتباك العصبى (presynaptic receptors) علاوة على ما يحدث من تغيرات فى وظيفة النقل العصبى من خلال التأثير على امتصاص الدوبامين (dopamine) (Rossouw *et al.*, 1987). أيضاً، فقد وجد أن الرصاص قد يحل محل الكالسيوم المسئول عن تنشيط إنزيم البروتين-كينيز (Protein kinase C) بالأوعية الدقيقة بالمخ (Markovac and Goldstein, 1988).

وعلى أية حال، فقد وجد أن مخ الطفل حديث الولادة ذا حساسية أعلى تجاه الرصاص عن مخ الشخص البالغ والسبب يرجع إلى أن طبيعة الخلايا الطلائية غير الناضجة التى تقوم بتكوين الشعيرات الدموية تكون أساساً خلايا ذات درجة مقاومة أقل مما ينتج عنها شعيرات دموية مخية تكون ذات مقاومة أقل للتأثر بسمية الرصاص عند الشعيرات الدموية، هذا بالإضافة إلى عدم نضج الحاجز الدموى المخى (Blood Brain Barrier) فى الأطفال عنه فى الأشخاص البالغين.

٥-٥- أمراض الجهاز العصبى المحيطى

إن أمراض الجهاز العصبى المحيطى من أهم المظاهر الرئيسية التى تدل على التسمم

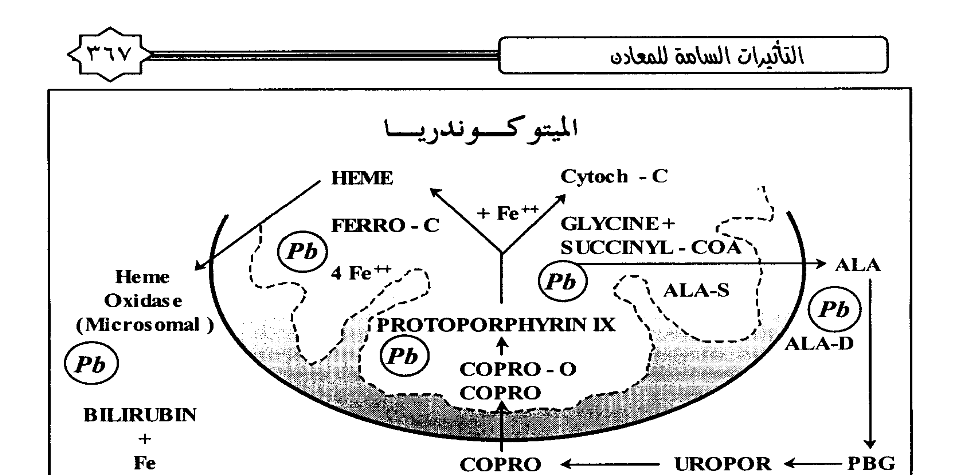
بالرصاص وهى أهم ما تميز العاملين فى مجال الدهانات حيث يعانون من حالة سقوط بالقدم والمعصم وذلك نظراً لتعرضهم المهنى للرصاص بفترة زمنية طويلة. كذلك، فقد يحدث تدهور وإزالة للغلاف الميلينى المحيط بالمحاور العصبية مع تدهور وتكسير المحاور العصبية نفسها مع تدهور لخلايا شوان (Schwann) مع احتمالية حدوث تدهور فى الجذور الخلفية للأعصاب الوركية والساقية مع ملاحظة أن الأعصاب الحسية وجد أنها أقل حساسية للرصاص عن الأعصاب الحركية. وقد أشارت القياسات باستخدام أجهزة التسجيل الكهربية الفسيولوجية التى تقوم بقياس سرعات الامدادات العصبية للأعصاب الحركية أنه قد يحدث فشل فى وظيفة العصب الحركى عندما يكون مستوى الرصاص فى الدم فى حدود ٤٠ ميكروجرام/ لتر (EPA, 1986).

٥-٦- التأثيرات على الدم

إن للرصاص العديد من التأثيرات على الدم مثل حدوث الأنيميا حيث تكون كرات الدم الحمراء صغيرة مما يعطى نفس مظهر نقص الحديد مع ازدياد عدد خلايا كرات الدم البيضاء من النوع الشبكى (Reticulocytes) وكذلك من النوع القاعدى وهذا يكون ناتجاً من تثبيط الرصاص لإنزيم [Pyrimidine-5-nucleotidase] (Py-5-N). حيث وجد أن هناك علاقة عكسية بين تثبيط هذا الإنزيم وبين تركيز الرصاص بالدم حيث قد وصل إلى الحد الحرج للتثبيط لذلك الإنزيم عندما كان تركيز الرصاص بالدم حوالى ٤٤ ميكروجرام/ لتر. وبالرجوع إلى حالة الأنيميا الناتجة عن التسمم بالرصاص، فإن تلك الحالة المرضية ترجع إلى سببين رئيسيين:

- قصر فترة حياة كرات الدم الحمراء نظراً لزيادة معدل التكسير الميكانيكى لأغشية الكرات مع حدوث تثبيط لإنزيمات (Sodium and potassium ATPases).

- حدوث ضرر فى معدل تخليق الهيموجلوبين وهذا ما يوضحه الشكل (٤-٣).



شكل (٤-٣): يوضح تخليق الهيموجلوبين والأماكن التى يستطيع الرصاص أن يحدث تأثيره بها.

COA: coenzyme A, *ALA-S*: aminolevulinic acid synthetase, *ALA: d*-aminolevulinic acid, *ALA-D*: aminolevulinic acid dehydratase, *PBG:* porphobilinogen, *UROPOR*: uroporphyrinogen, *COPRO:* coproporphyrinogen, *COPRO-O*: coproporphyrinogen oxidaase, *FERRO-C*: ferrochelatase, *CYTOCH-C*: cytochrome c, (Pb): site for lead effect.

٥-٧- التأثيرات على الكُلى

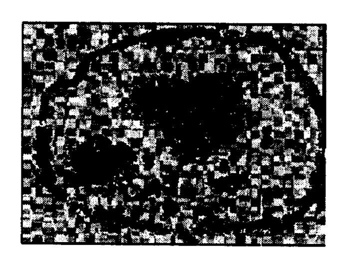
وجد أن التأثيرات السامة للرصاص على الكُلى يمكن أن يتم تقسيمها إلى قسمين:

- فشل كلوى انعكاسى يظهر للأطفال الذين تعرضوا للرصاص بشكل حاد مع ظهور تأثيرات واضحة على الجهاز العصبى المركزى.

- مرض كلوى مزمن غير انعكاسى مصحوب بتصلب حويصلى مع ضمور للخلايا المكونة للأنابيب بالإضافة لحدوث تليف فى الأنسجة البينية. وهذه هى الأعراض التى تم ملاحظتها على العاملين الذين تعرضوا للرصاص لفترة زمنية طويلة (سنوات) (Goyer, 1971 a).

من جهة أخرى، فقد أوضحت الدراسات التشريحية والميكروسكوبية أن أنوية الخلايا الكلوية تكون مشتملة على أجسام ضمنية داكنة اللون ويمكن صبغها بصبغة

(carbolfuchsin) وذلك كما يوضحه الشكل (٤-٤).



شكل (٤-٤): يوضح الأجسام الضمنية التى تسبب الرصاص فى وجودها بداخل أنوية الخلايا المحددة للأنابيب الكلوية .

ولقد اتضح أن هذه الأجسام عبارة عن معقدات مكونة من بروتين مرتبط بالرصاص. هذا البروتين وجد أنه بروتين حامضى ويحتوى على كميات كبيرة من أحماض الأسبارتيك والجلوتاميك مع قليل من السيستين. وقد اتضح أن تكوين مثل تلك المعقدات بهدف حماية باقى العضيات الخلوية المهمة مثل الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية. إضافة إلى ما سبق، فقد وجدت علاقة بين التعرض للرصاص وبين ظهور مرض النقرس حيث إن الرصاص يقلل من إخراج حامض اليوريك مما ينتج معه ارتفاع تركيز حامض اليوريك فى الدم (Moore *et al.*, 1973; Goyer, 1971 a, b).

٥-٨- التأثير على ضغط الدم

لوحظ إن الارتفاع فى ضغط الدم من أهم التأثيرات الحساسة الناتجة عن التعرض للرصاص. ولقد وجد أن تأثير الرصاص على ارتفاع ضغط الدم يتم عن طريق حدوث تغيير فى حساسية انقباضات العضلات الناعمة المبطنة للأوعية الدموية وذلك نتيجة لحدوث تغيرات فى مقدار الهرمونات العصبية الداخلة لهذه العضلات. إضافة إلى ذلك، فقد تم اكتشاف أن الأشخاص الذين تعرضوا للرصاص، فإن بلازما الدم فى هؤلاء الأشخاص كانت تحتوى على بروتين الرينين (renin) بكمية أعلى من الأشخاص الطبيعيين. وفى الواقع، فإن ذلك البروتين عبارة عن بروتين خاص يتواجد فى الكلية ويسبب تزايداً فى ضغط الدم

(Vander, 1988; EPA, 1989 b). وهناك نظرية أخرى قد أثبتت أن ارتفاع ضغط الدم يحدث نتيجة انخفاض فى نشاط إنزيم (Na^+/K^+-ATPase) وحدوث تنبيه فى مضخة الصوديوم والكالسيوم بالخلايا العضلية الناعمة المبطنة للأوعية الدموية ، الأمر المؤدى لحدوث تغيرات فى معدل انقباضاتها مما ينتج عنه فى النهاية ارتفاع فى ضغط الدم.

٥-٩- القدرة على إحداث السرطان

تم تقسيم الرصاص على كونه مادة مسرطنة من القسم (2 B) (IARC, 1987). ولقد أظهرت الدراسات التى قام بها العديد من العلماء أن الرصاص قد تسبب فى إحداث سرطانات بالأنسجة الكلوية فى الأشخاص الذين تعرضوا مهنياً للرصاص لفترات زمنية طويلة (Baker *et al.*, 1980; Lilis, 1981). دراسات أخرى قد أقرت بأن الرصاص يحث على الانقسام الخلوى فى الخلايا الطلائية الموجودة بالأنابيب الكلوية (Choie and Richter, 1980) ونفس الملاحظة على الخلايا الكبدية بفئران التجارب (Columbano *et al.*, 1983) وكذلك بالخلايا المبيضية لحيوان الهامستر (Zelikoff *et al.*, 1988).

٥-١٠- تأثيرات أخرى

- وجد أن التسمم الشديد بالرصاص قد يؤدى إلى العقم والإجهاض وموت الأجنة فى الشهور الأولى من الحمل أو على الأقل حدوث أمراض لهذه الأجنة.

- أشارت بعض الدراسات إلى التأثيرات السامة للرصاص على الجاميطات (Gametotoxic) فى كل من ذكور وإناث الفئران.

- بعض الدراسات أشارت إلى ازدياد حالات الخلل الكروموسومى فى العاملين الذين احتوت دمائهم على مستوى من الرصاص أعلى من ٦٠ ميكروجرام/ لتر، هذا بالإضافة إلى ما أثبتته دراسات أخرى على أن الرصاص يسبب تغيير فى إتزان الجهاز المناعى.

٥-١١- علاج التسمم بالتسمم

وجد أن المعاملة بالمركبات المخلبية هى التى تلعب الدور الرئيسى فى المعاملة لحالات التسمم بالرصاص. ولقد أوضح أحد المعاهد المتخصصة فى المعاملة بالمركبات المخلبية أن

المعاملة بهذه المركبات يجب أن تتم مع العاملين ذوى مستوى الرصاص بالدم أعلى من ٦٠ ميكروجرام/ ١٠٠ مل وذلك للبالغين أو فى مستوى من التركيزات بين ٣٠ إلى ٦٠ ميكروجرام / لتر دم فى الأطفال. وعلى أية حال، فقد تمت التوصية باستخدام خليط من مادة (EDTA) مع مادة (BAL) وذلك لعلاج حالات التسمم الشديد إلا أنه يجب التجنب التام لاستخدام أى منهما على حدة.

٦ـ الزئبق Mercury

إن للزئبق ثلاثة أشكال: الأول وهو عبارة عن الزئبق الموجود على شكل عنصرى، الشكل الثانى ويشمل الزئبق الموجود على هيئة مركبات زئبقية غير عضوية أما الشكل الثالث فهو عبارة عن المركبات الزئبقية العضوية. من جهة أخرى، فإن من أكبر مصادر الزئبق هى الغازات الطبيعية الناتجة من القشرة الأرضية والجزر والأنهار والمحيطات. وقد تم حساب إجمالى الكميات الناتجة فى صورة غازات وقدرت بحوالى ٢٥٠٠٠ إلى ١٥٠٠٠٠ طن سنوياً (WHO, 1976). بالنسبة للزئبق المعدنى الموجود فى الغلاف الجوى، فقد وجد أنه يمثل معظم وسائل نقل الزئبق فيما بين المكونات البيئية المختلفة، هذا بالإضافة إلى أن كلاً من عمليات التعدين (استخراج المعادن من المناجم) وصهر المعادن والمخلفات الصناعية وجد أنها تمثل أحد المصادر الرئيسية المسببة لتلوث البيئة حيث قدرت الكميات الناتجة من ذلك بحوالى ٨٠٠٠ إلى ١٠٠٠٠ طن سنوياً منذ عام ١٩٧٣. ولقد كانت إحدى الصناعات التى كان ينتج عنها الزئبق بكميات كبيرة تلك الخاصة بصناعة عجائن الورق منذ عام ١٩٦٦ إلا أنه قد تم إيقافها. إضافة إلى ما سبق، فقد اتضح أن عمليات احتراق الفحم الحجرى والغاز الطبيعى وتنقية المنتجات البترولية من ضمن المصادر التى ينبعث عنها الزئبق.

وبالنسبة لطبيعة الشكل الموجود عليه الزئبق سواءً كان عضوياً أو غير عضوي فوجد أن للبيئة الطبيعية وعواملها أكبر الأثر فى تحويل كل منهما إلى الآخر. فعلى سبيل المثال، وجد أن الزئبق المعدنى قد يتأكسد إلى زئبق غير عضوى ثنائى التكافؤ وذلك خاصة فى البيئة المائية حيث تتواجد مواد عضوية والعكس قد يحدث حيث قد يتم تفاعل اختزال للزئبق الغير عضوى الثنائى التكافؤ ويتحول إلى زئبق معدنى وهذا التحول الدائرى هو الذى ينتج عنه

الزئبق فى صورة بخارية تنطلق إلى الغلاف الأرضى.

التفاعل الآخر الذى يمكن حدوثه هو تحول الزئبق ثنائى التكافؤ عن طريق إدخال مجاميع الميثيل (methylation) ويتحول إلى زئبق ثنائى الميثيل (dimethyl mercury) وذلك بواسطة البكتريا اللاهوائية وهذا بالتالى قد ينتشر إلى الغلاف الجوى ويعود إلى القشرة الأرضية أو المياه فى صورة زئبق ثنائى الميثيل (dimethyl mercury) أو حتى من خلال مياه الأمطار. بناءً على ذلك، فقد يتم تناول تلك المركبات الزئبقية من خلال الأسماك وبالتالى يدخل إلى السلسلة الغذائية ومن ثم يصل إلى الإنسان.

٦-١- التخلص من الزئبق

وجد أن سمية الأشكال المختلفة لأملاح الزئبق تكون متعلقة بالزئبق وهو فى حالته الكاتيونية نفسها. أما بالنسبة لذوبانه وتحوله الحيوى وتوزيعه فى الأنسجة، فإن هذه العمليات وجد أنها تتأثر بنوعية التكافؤ وكذلك بالمكونات الأنيونية. فقد نجد الزئبق المعدنى أو العنصرى يتحول إلى بخار الزئبق على درجة حرارة الهواء المحيط ولذلك، فإن معظم حالات تعرض الإنسان للزئبق تحدث عن طريق الاستنشاق. بعد ذلك، فقد وجد أن بخار الزئبق سريعاً ما يتوزع من خلال أغشية الحويصلات الهوائية (حيث وجد أنه يذوب بالدهون المكونة لهذه الحويصلات) ومن ثم يصل إلى كرات الدم الحمراء ومنه يصل إلى الجهاز العصبى المركزى.

من جهة أخرى، فإن الزئبق المعدنى والذى قد يتم ابتلاعه من ترمومتر قياس درجة الحرارة قد تم انكساره، فإن معدل امتصاص ذلك الزئبق من الجهاز الهضمى وجد أنه قليل جداً (حوالى ٠,٠١ ٪) وبالتالى فلا تحدث أى توابع تسمم. أما بالنسبة لأملاح الزئبق غير العضوية، فإن الزئبق الموجود بهذه الأملاح قد يكون ثنائى التكافؤ (زئبقيك (Mercuric أو يكون أحادى التكافؤ. وبالنسبة لامتصاص الجهاز الهضمى للأملاح الزئبقية غير العضوية المتواجدة بالطعام، فقد وجد أنها أقل من ١٥ ٪ فى فئران التجارب وحوالى ٧ ٪ فى الإنسان. بينما فى حالة الزئبق العضوى خاصة الزئبق الميثيلى (methyl mercury) فإن امتصاص الجهاز الهضمى له يصل إلى ما بين ٩٠-٩٥ ٪.

أما بالنسبة لتوزيع الزئبق غير العضوى ونسبته بين كرات الدم الحمراء والبلازما، فإن ذلك نجده أقل من ١، بينما فى حالة الزئبق العضوى (الزئبق الميثيلى)، نجد أن هذه النسبة تصل إلى ١٠ بينما فى حالة توزيع الزئبق العضوى بين الشعر والدم، فقد وصلت النسبة إلى ٢٥٠.

من جهة أخرى، فقد وجد أن الكُلى هى المكان الذى يحتوى على أكبر قدر من تركيزات الزئبق بعد التعرض له سواءً كان ذلك التعرض لأملاح الزئبق غير العضوية أو لبخار الزئبق، بينما نجد أن الزئبق العضوى ينجذب بشكل أكبر إلى المخ خاصة منطقة القشرة الخلفية.

وبالنسبة لطبيعة إخراج الزئبق من الجسم، فقد وجد أنه يتم عن طريق البول والبراز إلا أن ذلك يتوقف على العديد من العوامل مثل الحالة الموجود عليها الزئبق – مقدار الجرعة – الوقت الذى مضى بعد التعرض. فعلى سبيل المثال، التعرض لبخار الزئبق نجد أن يتبعه التخلص من جزء ضئيل من خلال هواء الزفير لكن الإخراج عن طريق البراز نجده أنه الطريق الرئيسى بعد حدوث التعرض للزئبق غير العضوى بعدها يزداد الإخراج البولى بمرور الوقت. وفى حالة الزئبق العضوى (الزئبق الميثيلى methyl mercury)، فقد وجد أن ٩٠ ٪ منه يتم إخراجها من خلال البراز بعد التعرض الحاد أو المزمن (Miettene, 1973).

ولقد وجد من خلال الدراسات التجريبية أن جميع صور مركبات الزئبق تنتقل من خلال المشيمة لتصل إلى الجنين خاصة فى حالة الزئبق العنصرى وذلك بسبب ذوبانه فى الدهون. وعموماً، فإن الخطورة تكمن فى أن تلك المركبات يحدث لها تركيز بالجنين بصورة أكبر منها فى دم الأم. فعلى سبيل المثال، وجد أن تركيز الزئبق بالأجنة يعادل ضعف التركيز الذى تعرضت له الأمهات حينما كان التعرض فى صورة مركبات زئبقية ألكيلية. أيضاً فقد وجد أن نسبة الزئبق العضوى (methyl mercury) فى كرات الدم الحمراء بالأجنة تزداد بنسبة ٣٠ ٪ عن ما هو موجود فى دم الأمهات وهذا فى حد ذاته مما يزيد من التأثير السام للزئبق على الأجنة. إضافة إلى ذلك، فقد وجد أن لبن الأم قد يحتوى على ٥ ٪ فقط من تركيز الزئبق الموجود بدم الأم، ومع ذلك، فإن الأطفال حديثى الولادة وجد أن تعرضهم للزئبق

قد يزداد من خلال عملية الرضاعة.

٦-٢- التحول الأيضى والإخراج

وجد أن الزئبق المعدنى أو العنصرى تحدث له عملية تأكسد ويتحول إلى زئبق ثنائى التكافؤ وذلك بعد أن يتم امتصاصه بأنسجة الجسم وذلك قد يرجع إلى فعل إنزيمات الكتاليز (Catalases) وهذا ما يحدث لبخار الزئبق الذى يتم استنشاقه حيث يمتص بداخل كرات الدم البيضاء وفيها يتحول إلى زئبق ثنائى التكافؤ ولكن جزء آخر يتم نقله فى صورة زئبق معدنى إلى أنسجة أخرى بعيدة مثل المخ حيث تحدث له عمليات التحول الحيوية.

إضافة إلى ذلك، فقد وجد أن مركبات الزئبق العضوى (methyl mercury) تخضع لعمليات التحول الحيوية حيث تتحول إلى مركبات زئبقية ثنائية التكافؤ بالأنسجة وذلك عن طريق حدوث انقسام فى الرابطة بين الكربون والزئبق حيث ينطلق الزئبق غير العضوى فى صورة أيونية. ومن هنا، فلم يتم إثبات وجود أى صورة عضوية للزئبق بداخل أنسجة الثدييات. فعلى سبيل المثال، وجد أن مركبات الزئبق المحتوية على مجاميع فينيل تتحول إلى زئبق غير عضوى بدرجة أسرع من تحول المركبات التى تحتوى على مجاميع ميثيل أليفاتية.

وعلى أية حال، فإن فترة نصف العمر البيولوجية، فقد وجد أنها فى حالة الزئبق العضوى (methyl mercury) حوالى ٧٠ يوماً، بينما فترة نصف العمر البيولوجية للزئبق غير العضوى فقدرت بحوالى ٤٠ يوماً. أما فترة نصف العمر البيولوجية للزئبق المعدنى أو البخارى فقد وجد أنها تتراوح ما بين ٣٥ إلى ٩٠ يوماً.

٦-٣- الأيض الخلوى

بداخل الخلية، وجد أن الزئبق قد يرتبط بالعديد من الأنظمة الإنزيمية بما فى ذلك الإنزيمات الميكروسومية وكذلك قد يتراكم بالميتوكوندريا وفى الليسوسومات مما ينتج عنه ضرر غير متخصص وغير محدد ولكن قد يصل الأمر إلى موت الخلية. وعموماً، فقد لوحظ أن الزئبق ينجذب بشكل خاص إلى الأماكن المحتوية على مجاميع سلفوهيدريل، إلا أنه فى حالة الخلايا الكبدية (Hepatocytes)، لوحظ أن الزئبق العضوى يعمل على تكوين معقد

مع الأحماض الأمينية مثل السيستيئين (Cysteine) ومركبات الجلوتاثيون (Glutathione). تلك المعقدات وجد أنها قابلة للذوبان ومن ثم يتم إخراجها من خلال الصفراء ولكن يعاد امتصاصها مرة أخرى بالجهاز الهضمى.

٦-٤ - سمية الزئبق

أولاً: بخار الزئبق: وجد أن استنشاق أبخرة الزئبق قد تؤدى إلى مرض الالتهاب الشُعبى الحاد، الأمر الذى يؤدى إلى الوفاة وإن لم تحدث الوفاة، فقد تظهر أعراض التسمم على الجهاز العصبى المركزى مثل الارتعاش وزيادة سرعة الهيجان العصبى. أما فى حالة التعرض المزمن لأبخرة الزئبق، فإن التأثيرات الضارة تنحصر معظمها على الجهاز العصبى المركزى وتبدأ ظهور أعراض التسمم على هيئة إرتعاشات – زيادة فى طول الغدة الدرقية نظراً لزيادة امتصاصها لليود – زيادة سرعة نبضات القلب (Tachycardia) – تلون الجلد (Dermographism) – التهاب اللثة (Gingivites) – تغيرات فى قياسات الدم وزيادة معدلات إخراج الزئبق فى البول.

وعموماً، فإنه بزيادة التعرض تزداد الأعراض أكثر سوءاً مثل اختلال فى الوظائف الحركية الدقيقة مثل جفون العين – الأصابع – الشفتان وبعدها قد تحدث حالات من فقدان للذاكرة – حالات اكتئاب وهذيان مع ارتفاع الحرارة وهلوسة (Hallucination) مع زيادة معدل إفراز اللعاب. وقد تحدث حالات من وجود البروتين فى البول أو قد تحدث أضرار صحية نظراً لانسياب أبخرة الزئبق من خليط المعادن المحتوية على الزئبق والتى تُستخدم فى صناعة أطقم الأسنان الصناعية (Amalgam). وعلى أية حال، فإن هذه الصورة قد تحدث ولكن بمعدلات ضئيلة جداً. وبصفة عامة، فقد أمكن إثبات تراكم الزئبق فى العديد من أعضاء الجسم مثل الكُلى والجهاز العصبى المركزى وذلك نظراً لهذا النوع من الانسياب للزئبق (Clarkson *et al.*, 1988).

ثانياً: الزئبق غير العضوى (Inorganic mercury or Mercuric Mercury): وذلك مثل الزئبق ثنائى الكلوريد والذى يعتبر من أشهر أملاح الزئبق غير العضوية. وعموماً، فإن التسمم بهذا الملح يحدث نتيجة لتناوله عن طريق الفم مما يؤدى إلى

ظهور الأعراض التالية: تقلصات بطنية (مغص) – إسهال دموى (وجود دم بالبراز فى شكل إسهال) واحتباس فى البول. أما بالنسبة لكلوريد الزئبق، فإن أعراض التسمم المأخوذة من التقارير الدالة على تناول ذلك الملح من حالات محاولات الانتحار تشمل حدوث الأعراض التالية: قرحة حادة – نزيف – تنكرز (necrosis) أو ما يعرف بالموت الموضعى لمجموعة من الأنسجة بالقناة الهضمية – انهيار عصبى – فشل كلوى – قلة إنتاج البول (Oliguria) – احتباس البول (Anuria) – وجود دم بالبول أو تبول الدم (Uremia).

وعموماً، فإذا تم إحداث عمليات تنقية للدم صناعياً، فقد وجد أنه بالإمكان شفاء المريض حتى يتمكن من إعادة نمو الخلايا الطلائية المحددة للأنابيب الكلوية. من جهة أخرى، فإن الأعراض السابقة وجد أنها تكون ملازمة لحدوث تغيرات تركيبية على المستوى الخلوى مثل حدوث تمزقات للميتوكوندريا وإنسياب لإنزيمات الليسوسومات وتمزق بالأغشية الخلوية.

ثالثاً: مركبات الزئبقوز (Mercurous Compounds): وهى مركبات أقل ضرراً من حيث سميتها وذلك لأنها أقل ذوباناً. ومن أشهر المركبات التى كانت تحتوى على كلوريد الزئبقوز (Mercurous chloride) هو دواء كالوميل (Calomel) الذى تم استخدامه فى المجال الطبى على هيئة مسحوق للأسنان إلا أنه قد اتضح بعد ذلك أنه المتسبب فى مرض الإحمرار (Pink disease) وذلك نتيجة لحساسية الجلد لهذا المركب نظراً لما يسببه من توسيع للأوعية الدموية مع ظهور مرض فرط التقرن (زيادة نمو الأنسجة القرنية) مع فرط وزيادة إفراز الغدد العرقية مع ارتفاع فى درجة الحرارة وظهور طفح جلدى ذي لون أحمر قرنفلى وتضخم بالطحال والأصابع (Matheson *et al.*, 1980).

رابعاً: الزئبق العضوى (الزئبق الميثيلى)

Organic Mercury (Methyl Mercury)

إن الزئبق العضوى والموجود على شكل ميثيل زئبق (Methyl mercury) هو الشكل الأكثر أهمية بالنسبة لمجال السمية وتأثيراته على الصحة من خلال التعرض البيئى له. ولقد لوحظ أن التسمم بهذا المركب تنتج عنه أعراض تسمم ولكن بشكل غير متخصص وإنما تم

ملاحظتها من خلال ما تم إجراؤه من دراسات فى كل من اليابان والعراق حيث تم ملاحظة التأثيرات السامة على مجاميع كبيرة من الأشخاص بعد تناولهم لأسماك ملوثة بالزئبق (WHO, 1976).

ومن ضمن الاستنتاجات التى تم التوصل إليها هى أن معظم التأثيرات على صحة الإنسان كانت تأثيرات سامة على الجهاز العصبى أو فى حالات تسمم الأجنة نتيجة لتعرض الأمهات للزئبق الميثيلى أثناء فترة الحمل (Cox *et al.*, 1989). ولقد لوحظ أن المخ كان من أكثر الأعضاء تأثراً كما وجد أن للمركب تأثيرات سامة على النظام الوراثى، بمعنى أنه سام وراثياً (Genotoxic) وذلك نتيجة لتسبب المركب فى إحداث اضطرابات كروموسومية بعد التعرض له.

وعموماً، فمن الأعراض الإكلينيكية التى تم تسجيلها كنتيجة للتسمم العصبى هى:

١- الإحساس بالتنميل (Parethesia) – فقدان للإحساس أو إحساس بالتخدير (numbness) – إحساس بوخز خفيف حول منطقة الفم والشفتين – آلام شديدة جداً خاصة عند أصابع اليد والقدم.

٢- التخلج (Ataxia) وهى عبارة عن عدم القدرة على انتظام حركة العضلات الإرادية – المشى باضطراب وصعوبة الابتلاع.

٣- النهك العصبى (Neurasthenia) – إحساس عام بالضعف – إجهاد – عدم القدرة على التركيز – فقدان للرؤيا والسمع – ارتعاشات وقد يصل الأمر إلى حدوث غيبوبة وقد يصل الأمر إلى الموت.

وقد أوضحت الدراسات التشريحية أن قشرة المخ والمخيخ من أكثر المناطق المتأثرة بشكل كبير حيث وجد بها مناطق تنكرز Necrosis (موت موضعى) للعديد من المحاور العصبية وحدوث تحلل للخلايا العصبية بل ويحل محلها خلايا (Glial). وفى الحالات الخطرة جداً، يحدث استسقاء مخى مع تدمير للمادة الرمادية كما قد يحدث ضمور للمخ (Takeuchi, 1977).



٦-٥- ميكانيكية التسمم العصبى التى يُحدثها مركب الميثيل زئبق

وجد أن الأجنة التى تتعرض لجرعات كبيرة للزئبق وهى ما زالت بالرحم، فإن ذلك ينتج عنه عدم تنظيم لأنوية المخ حيث تتجمع الخلايا العصبية فى شكل عنقودى (Clusters of Neurons) وحدوث عدم توجيه طبيعى للخلايا العصبية علاوة على تكوين طبقات من الخلايا العصبية فى منطقة القشرة. إضافة إلى ما سبق، فإن الزئبق الميثيلى (Methyl Mercury) يتفاعل مع الأحماض النووية (DNA, RNA) كما يرتبط بمجاميع السلفوهيدريل مما ينتج عنه حدوث تغيرات بالتركيب البنائى الثانى للأحماض النووية (DNA, RNA) أثناء تخليقهم.

٦-٦- العلاقة بين الجرعة والاستجابة والصحة والخطر وتناول الميثيل زئبق

لتوضيح تلك العلاقات، فقد تمت الاستفادة من النتائج التى أمكن الحصول عليها من حوادث التسمم العرضية التى حدثت باليابان خاصة التى حدثت بمدينة ميناماتا (Minamata) عام ١٩٥٠ وكذلك التى حدثت بالعراق عام ١٩٧٢ وهى من الحوادث التى تعرضت فيها أعداد كبيرة من الأشخاص لمركب الميثيل زئبق (Berlin, 1986). بناءً على نتائج تلك الحوادث، فقد أمكن التوصل إلى مايمكن أن يتحمله الجسم وينتج عنه أقل ضرر ملحوظ وهى فى صورة تنميل ومنها أمكن حساب متوسط معدل الامتصاص (التناول اليومى) لفترة زمنية طويلة، الأمر الذى ينتج عنه تأثيرات على الصحة وكانت النتائج كالآتى: ٣٠٠ ميكروجرام/ يوم أو ٤٣٠٠ نانوجرام زئبق/ يوم/ كجم من وزن الجسم.

أما فى حالات تعرض الأمهات قبل الولادة بفترة قصيرة للمركب (Methyl Mercury) ، فإن ذلك ينشأ عنه حدوث تأخير فى مرحلة تعلم المشى والكلام للمولود مع زيادة حدوث النوبات المرضية. وقد تم الاستدلال على تركيزات الزئبق التى ينتج عنها أقل ضرر ملحوظ وهى عبارة عن تلك التركيزات من الزئبق التى يتم الكشف عنها فى شعر الأم أثناء فترة الحمل والتى تقع ما بين ١٠-٢٠ جزءاً فى المليون. وهذه القيمة وجد أنها تتوافق مع معدل امتصاص بكميات تتراوح ما بين ٨٠٠-١٧٠٠ نانوجرام زئبق/ كجم/ يوم وعندها يكون مستوى الزئبق بكرات الدم الحمراء بدم الأمهات ما بين ٤٠-٨٠ ميكروجرام/ لتر.

٦-٧- الدلائل البيولوجية

أولاً: الزئبق المعدنى (Metalic Mercury): تم التوصل إلى القيم القياسية والمأخوذة من متوسط الوزن مقابل الزمن [Time-Weight Average (TWA)] والتى تسمح بحدود التعرض للزئبق غير العضوى بالهواء فى أماكن العمل وكانت ٠,٠٥ مليجرام زئبق/ م^{٣} (DHEW, 1977) وهذا ما يعادل مستوى من الزئبق قيمته ٠,٠١٥ مليجرام زئبق/ م^{٣} فى الهواء البيئى إلى ما يتعرض له التعداد العام من الأشخاص لمدة ٢٤ ساعة.

ثانياً: الزئبق الألكيلى (Alkyl Mercury): لقد أقرت حكومة الولايات المتحدة الأمريكية عن القيم القياسية للزئبق الألكيلى المسموح التعرض لها فى أماكن العمل وهى ٠,٠١ مليجرام/ م^{٣} على أساس أن يكون التعرض لمدة ٨ ساعات يومياً وذلك بحد أقصى ٠,٠٤ مليجرام/ م^{٣}. وعموماً، فإنه إلى الآن لم توجد علاقة دقيقة تربط بين مستويات التعرض وبين محتوى الدم والبول من الزئبق ولكن كل ما تم التوصل إليه هى العلاقة التى توضح مستوى الزئبق فى الجسم وهى علاقة تم التوصل إليها من خلال النتائج المتحصل عليها من الدراسات التى تمت بالعراق (Bakir *et al.*, 1973). وبالنسبة لحركيات إخراج الزئبق الميثيلى من الجسم، فقد وجد أنها تتوافق مع قيمة نصف العمر البيولوجى للزئبق والتى قدرت بحوالى ٧٠ يوماً.

٦-٨- علاج التسمم

يجب أن يكون علاج حالات التسمم بالزئبق عبارة عن علاج مباشر وذلك من أجل تقليل تركيز الزئبق من العضو المتأثر أو من مكان الضرر. فعلى سبيل المثال، وجد أن من الحالات الأكثر خطورة تلك التى تظهر معها حالات الفشل الكلوى، وعندها يجب قياس معدلات الديلزة (الارتشاح) للدم (Hemodialysis) وذلك أثناء الحقن الوريدى للمواد المخلبية مثل البنسيل أمين (Penicillamine) أو السيستيئين (Cysteine). أما بالنسبة للحالات الأقل خطورة، والتى تمثل حالات التسمم بالزئبق غير العضوى، فإن العلاج بمادة (BAL) كمادة مخلبية قد يكون علاجاً فعالاً.

وعموماً، فقد وجد أن العلاج بالمواد المخلبية غير مفيد بالدرجة المطلوبة فى حالات

التسمم الناتج عن التعرض للزئبق العضوى (Alkyl mercury) ولكن قد تفيد المعالجة بتناول مادة راتنجية (Resin) كبريتية غير قابلة للامتصاص حيث ترتبط بالزئبق وبالتالى يزداد معدل إخراجه من خلال الأمعاء. من جهة أخرى، فقد يتم إجراء عملية جراحية لإيقاف الإفراز الصفراوى وذلك بناءً على أن الزئبق الذى يتم إخراجه من خلال الصفراء فإنه يعاد امتصاصه من خلال الأمعاء وبالتالى، فإنه يدخل فى دورة كبدية داخلية ولإيقاف تلك الدورة، فقد يتم إجراء العملية الجراحية سالفة الذكر لإيقاف الإفراز الصفراوى (Berlin, 1986).

٧ - النيكل Nickel

لقد أثبتت الدراسات العديدة أن النيكل معدن مسرطن للجهاز التنفسى وذلك للعاملين فى صناعة وتنقية وتكرير النيكل. ومن أوضح مظاهر التسمم الحاد والتى قد تؤدى للموت بعد التعرض لمركب كربونيل النيكل (nickel carbonyl) يمكن إيجازها فى حدوث التهاب للجلد نتيجة الملامسة. وعلى الرغم من ذلك، فإن نقص النيكل فى الغذاء قد يؤدى إلى تغيرات فى درجة الأيض الحيوى للجلوكوز حيث تم إثبات أن النيكل من العناصر الأساسية التى يحتاجها الجسم ومن ثم فلا بد من وجوده بالمواد الغذائية ولكن بكميات ضئيلة وذلك نتيجة لضرورة وجوده فى أيض اليوريا وكذلك نتيجة وجوده فى تركيب بعض الإنزيمات المعدنية (Metalloenzymes) مثل إنزيم (Jackbean urease) (Anke *et al.*, 1983).

٧-١ - التخلص

وجد أن النيكل يمكن امتصاصه بدرجة خفيفة من خلال الجهاز الهضمى، حيث يتم نقله بواسطة البلازما ليرتبط بالألبيومين الموجود بالسيرم ويكون معقدات عضوية صغيرة أو يرتبط ببعض الأحماض الأمينية أو بالسلاسل الببتيدية العديدة. كذلك، فقد وجد أن النيكل يتم إخراجه بالكامل بالبول فى خلال ٤-٥ أيام. وقد أمكن حساب معدل التناول اليومى للنيكل من خلال الطعام بالولايات المتحدة الأمريكية وكانت القيم المسموح بها تتراوح ما بين ٣٠٠ - ٦٠٠ ميكروجرام/ يوم. إضافة إلى ذلك، فقد وجد فى إحدى الدراسات أن

النيكل سريعاً ما يتم توزيعه إلى الكُلى والغدة النخامية والرئة والجلد والغدة الأدرينالية والخصيات والمبايض (Sunderman, 1981).

أما بالنسبة لتوزيع النيكل بداخل الخلايا وطبيعة ارتباطه بالداخل فهى غير مفهومة بالتفصيل، إلا أنه قد تم إثبات أن النيكل يرتبط بالمعقد البروتينى (metallothionine) حيث إن التعرض للنيكل وجد أنه ينبه عملية تخليق ذلك المعقد البروتينى.

من جهة أخرى، فقد وجد أن نقص النيكل بالغذاء يؤدى إلى تأخر معدلات النمو للجسم وحدوث حالات الأنيميا وقد تم إرجاع ذلك إلى الأضرار التى يسببها نقص النيكل من حيث قلة معدل امتصاص الحديد من خلال الجهاز الهضمى. هذا علاوة على انخفاض قيمة الجلوكوز بالسيرم.

٧-٢- سمية النيكل

٧-٢-١ - القدرة على إحداث السرطان

منذ نهاية الخمسينات وتم معرفة أن التعرض المهنى للنيكل قد تسبب فى إحداث سرطانات الرئة والأنف (Doll *et al.*, 1977). وقد تم التأكد من ذلك من خلال النتائج التى تم العثور عليها من بريطانيا عام ١٩٥٨ من نسبة السرطان بين العاملين فى مصانع تكرير النيكل حيث كانت نسبة الأمراض السرطانية بين العاملين زائدة بمعدل خمسة أضعاف فى سرطانات الرئة و ١٥٠ ضعفاً فى سرطانات الأنف عن الأشخاص الطبيعيين. أيضاً، فقد اتضح أن هناك إمكانية حدوث سرطانات المعدة والأنسجة الرخوة بالاتحاد السوفيتى بين العاملين فى مصانع تكرير النيكل كما قد ظهرت ٦ حالات من سرطانات الكلية بين العاملين فى صناعة التكرير للنيكل فى كل من كندا والنرويج (Sunderman, 1981).

وعموماً، فقد اتضح أن السبب من وراء تلك النسبة المرتفعة من السرطانات يرجع إلى طبيعة التصنيع وطبيعة عمليات التكرير للنيكل حيث ينساب مركب كربونيل النيكل (Nickel carnobyl) وهو السبب الرئيسى للسرطان. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن تكرير

النيكل يتم من خلال تفاعل يسمى بعملية موند (Mond Process) إلا أنه بتجنب هذه الطريقة واتباع طرق أخرى، فقد ازدادت أيضاً معدلات حدوث السرطانات بالجهاز التنفسى مما نتج عنه أن المسبب للسرطان هو خليط من مركبات كبريتيدات النيكل (Nickel sulfides) الموجودة بالمعدن الخام المسبوك.

والذى أكد ذلك تلك الدراسات التجريبية على الفئران والتى أشارت إلى أن المعاملة بكبريتيد النيكل [Nickel subsulfide (Ni_3S_2)] قد نتج عنها أورام خبيثة عند أماكن الحقن بذلك المركب أو فى الرئة بعد استنشاق ذلك المركب. أما فى التجارب التى تم إجراءها خارج جسم الكائن الحى (*in vitro*)، والتى تم إجراؤها على الخلايا الثديية المزروعة، فقد أشارت النتائج إلى أن كلاً من مركبات (Ni_3S_2) و ($NiSO_4$) قد تسببوا فى إحداث تحورات وتغيرات فى الخلايا المعاملة (Costa *et al*., 1980).

٧-٢-٢ - التسمم بمركب كربونيل النيكل

وجد أنه عند تفاعل معدن النيكل مع أول أكسيد الكربون، فإن ذلك ينتج عنه كربونيل النيكل [$Ni(CO)_4$] والذى ينحل بدوره إلى نيكل نقى و أول أكسيد الكربون وذلك على حرارة ٢٠٠ °م وهذه هى عملية موند (Mond process). وفى البداية كان يُعتقد أنها طريقة ملائمة ومريحة لتنقية وتكرير النيكل ولكن بعدها تم اكتشاف أن كربونيل النيكل مركب شديد السمية حيث تبدأ مظاهر الإعياء بحالة من الصداع والغثيان يتبعه قيئ مصحوب بآلام فى فُم المعدة (Epigastric) مع آلام بالصدر متبوع بحالات من الكحة وعسر التنفس (Hyperpnea) وزرقان لون الجلد نتيجة لنقص الأكسجين (Cyanosis) مع حالة من الضعف العام. وقد يصاحب جميع هذه المظاهر حالة من ارتفاع درجة الحرارة وفشل فى عملية التنفس وقد تتدهور الحالة لتصل إلى حدوث استسقاء بالمخ وينتهى الأمر بالموت. وقد دلت النتائج التشريحية بعد الوفاة بأن النيكل كان متركزاً بشكل كبير فى الرئة ولكن بشكل أقل فى كل من الكُلى والكبد والمخ (Sunderman, 1981).

٧-٢-٣ - التهاب الجلد

وجد أن التهاب الجلد الناشئ عن ملامسة واحتكاك الجلد بمركبات النيكل من أهم

المظاهر العامة التى يُحدثها النيكل. فقد وجد أن حوالى من ٤ إلى ٩ ٪ من الأشخاص الطبيعيين قد يصابوا بهذا المرض بعد التعرض لمركبات النيكل. وعموماً، فهناك أشخاص تظهر عليهم حالة من فرط الحساسية نتيجة لملامستهم لبعض المعادن المستخدمة فى الحياة العامة مثل العملات المعدنية والمجوهرات إلا أن الذى يزيد من تطور هذه الحالات هو وجود النيكل فى الغذاء بتركيزات عالية والذى يدل على ذلك هو وجود النيكل فى البول.

٧-٣- الدلائل الحيوية الدالة على التسمم بالنيكل

وجد أن مستويات النيكل بالدم وقياسها بعد التعرض مباشرة تعتبر من أدق الدلائل التى تحدد طبيعة التعرض ومدى التسمم خاصة إذا كان التعرض قد تم لمركب كربونيل النيكل وهذا مما يتم الاستفادة منه على إمكانية المعالجة بالمركبات المخلبية (Sunderman, 1979).

٧-٤- علاج حالات التسمم

وجد أن مركب (Sodium diethyldithiocarbamate)، من أفضل الأدوية ولكن توجد بعض المركبات المخلبية مثل (*d*-penicillamine) و أيضاً (Triethylenetetraamine) قد تؤدى إلى عمل نوع من الحم اية من بعض التأثيرات الإكلينيكية.

خامساً: معادن اساسية لها القدرة على إحداث التسمم

تلك المجموعة تشمل سبعة معادن قد تم الاعتراف بها على أنها معادن أساسية (Essential) بل وضرورية لحياة الإنسان وهى: الكوبلت – النحاس – الحديد – المنجنيز – الموليبدنم – السيلينيوم والزنك. كل معدن من السبعة معادن وجد أن له ثلاث درجات من الفاعلية البيولوجية:

الدرجة الأولى: المستوى الضئيل والمطلوب للنمو الأمثل والتطور.

الدرجة الثانية: مستويات الاتزان (المستوى المخزن).

الدرجة الثالثة: المستويات التى تسبب تسمماً.

١ـ الكوبلت COBALT

وجد أن معدن الكوبلت من أحد المكونات الأساسية لفيتامين ب١٢ المطلوب لإنتاج كرات الدم الحمراء وعلاج ومنع الأنيميا. وقد وصلت نسبة الكوبلت فى هذا الفيتامين إلى ٠,٠٤٣٤ ميكروجرام كوبلت لكل ميكروجرام فيتامين ب١٢. والدليل على صحة ذلك هو ما وجد من الأمراض الناشئة عن نقص وجود الكوبلت فى أغذية الماشية عن المستوى الطبيعى حيث قد ظهرت عليها أعراض الأنيميا وانخفاض فى الوزن وتأخر فى معدل النمو.

وعموماً، فإن الكوبلت نجده معدناً نادراً قد يظهر فى صورة ناتج ثانوى فى عمليات إنتاج المعادن الأخرى خاصة النحاس. كذلك، فإن الكوبلت يستخدم أساساً فى عملية خلط المعادن على درجة الحرارة العالية كما يستخدم فى صناعة المغناطيس. إضافة إلى ذلك، فقد وجد أن أملاح الكوبلت مفيدة فى الإسراع من جفاف الدهانات وأيضاً كعوامل مساعدة فى إنتاج العديد من الصبغات.

١-٢- سمية الكوبلت

وجد أن أملاح الكوبلت قابلة للامتصاص بعد تناولها بالفم حيث يكون أقصى امتصاص لها هو المعى الصائم (jejunum) و ٨٠ ٪ من الكوبلت الممتص وجد أنه قابل للإخراج فى البول و ١٥ ٪ من خلال البراز وذلك من خلال المسار الكبدى الداخلى. هناك أيضاً طرق أخرى للإخراج ولكن بمعدلات ضئيلة مثل الإخراج عن طريق اللبن والعرق. بناءً على ذلك، فقد أمكن حساب مقدرة تحمل الجسم للكوبلت ووجد أن القيمة تعادل ١,١ مليجرام.

ومن أكثر الأماكن التى يتواجد بها الكوبلت بالجسم هى العضلات والدهون وكذلك الكبد والقلب والشعر. وقد وجد أن المستويات الطبيعية من الكوبلت فى بول الإنسان تتراوح حول ٩٨ ميكروجرام/ لتر أما فى الدم فكانت القيمة ٠,١٨ ميكروجرام/ لتر علاوة على أن معظم كمية الكوبلت المتواجدة بالدم وجد أنها مرتبطة بكرات الدم الحمراء.

وعموماً، فإذا تم تناول الكوبلت بكميات كبيرة فتكون النتيجة هى الإصابة بمرض

احمرار الدم (Polycythemia) الناشئ عن زيادة عدد كرات الدم الحمراء يكون هو الصفة المميزة لهذا التعرض وذلك فى الثدييات عموماً خاصة الإنسان. أما إذا تم التعرض لكميات أكبر من اللازم، فإن الأعراض التى يمكن ملاحظتها قد تكون متمثلة فى حدوث قيئ وإسهال وإحساس بالدفء، توهج بالوجه – زيادة ضغط الدم – بطء التنفس – إحساس بالدوار (giddiness) – طنين فى الأذن (Tinnitus) وصمم نظراً لحدوث ضرر بالعصب السمعى (Browning, 1969).

أما عن التعرض المزمن للكوبلت عن طريق الفم، فإن ذلك يؤدى إلى حدوث مرض تضخم الغدة الدرقية (Goiter) والدليل على ذلك هو ارتفاع نسبة هذا المرض فيما بين الأشخاص الموجودين فى المناطق المحتوية على كميات كبيرة من الكوبلت سواءً فى الماء أو التربة. أما بالنسبة لأمراض العضلة القلبية (Cardiomyopathy) المتمثلة فى صورة احتقان ، فإنها تنشأ نتيجة التعرض الزائد للكوبلت خاصة الناتج من تناول البيرة المضاف إليها الكوبلت بتركيز ١ جزء فى المليون لزيادة صفة الرغوة والسبب فى ذلك التأثير غير معروف إلا أن الدليل على ذلك هو احتواء العضلة القلبية على كوبلت بزيادة ١٠ أضعاف عن الحالات غير المَرَضية وقد تم التوصل إلى أن الكحول قد يساعد على زيادة تأثير الكوبلت (Morin and Daniel, 1967).

أيضاً، فقد أوضحت الدراسات التجريبية على الفئران بعد حقنها بالكوبلت إلى أن ذلك المعدن يؤدى إلى حدوث أضرار فى الخلايا البنكرياسية من النوع بيتا (β-Cells) مما يؤدى إلى الإصابة بمرض السكر [ارتفاع السكر بالدم [Hyperglycemia] مع انخفاض فى ضغط الدم (Schroeder *et al.*, 1967). كذلك، فقد تضح أن التعرض المهنى من خلال الاستنشاق للغبار المحتوى على الكوبلت والناتج من صناعة التنجستين، فإن ذلك يؤدى إلى الإصابة بالتهابات الجهاز التنفسى وذلك إذا ما كان تركيز الكوبلت فى الهواء فى منطقة العمل تتراوح ما بين ٠,٠٠٢ إلى ٠,٠١ مليجرام/ م٣. وقد يؤدى الأمر إلى الإصابة بتليف الأنسجة البينية الرئوية بالإضافة إلى الالتهابات الجلدية التى يصاب بها الأشخاص ذوى الجلد الحساس.

١-٣- القدرة على إحداث السرطان

عند اختبار مدى إمكانية حدوث السرطان بعد الحقن تحت الجلد مرة واحدة أو عدة مرات لمسحوق الكوبلت أو أملاحه بالفئران، فإن ذلك قد أدى إلى حدوث ونشوء أورام خبيثة بالنسيج الضام عند أماكن الحقن فقط. ولكن من جهة أخرى، فإنه لم يثبت أية إمكانية لحدوث السرطان عن طريق آخر للتعرض للكوبلت (Gilman, 1962).

٢- النحاس COPPER

إن النحاس عبارة عن معدن واسع الانتشار فى الطبيعة كما أنه أحد المعادن الأساسية، بمعنى أن نقصه يؤدى إلى الإصابة بالأنيميا نتيجة لانخفاض معدل تخليق الهيموجلوبين والسبب فى ذلك يرجع إلى أن النحاس معدن أساسى من حيث استفادة الجسم من الحديد. إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن العديد من إنزيمات الأكسدة مثل الكاتاليز (Catalase) و البيرأوكسيديز (Peroxidase) و الأكسيد ديسميوتيز (Oxide dismutase) و الأمين أكسيديز (Amine oxidase) والسيتوكروم أكسيديز (Cytochrome oxidase) وإنزيمات أخرى أنها جميعاً فى حاجة إلى النحاس. هذا بالإضافة إلى أن النحاس يدخل فى تركيب إنزيمات أخرى مثل إنزيم التيروزينيز (Tyrosinase) الداخل فى تكوين صبغة الميلانين وكذلك إنزيم (Uricase).

وعلى المستوى الطبى، فإن النحاس الموجود فى صورة كبريتات النحاس يتم استخدامها كدواء مقيئ (Emetic)، كما يستخدم أيضاً فى الأدوية الخاصة بانقباض الأنسجة الحية لمنع النزيف (Astringent) وفى العقاقير ذات الفعل الكاوى (Caustic) وكذلك فى العقاقير الطاردة لديدان الأمعاء (Anthelmintic). أما فى مجال الزراعة، فقد تستخدم كبريتات النحاس مخلوطة مع الجير فى صورة مبيد فطرى يُطلق عليه اسم مزيج بوردوا.

٢-١- التخلص

وجد أن النحاس يتم امتصاصه من خلال الجهاز الهضمى وذلك عن طريق عملية تنظيمية فيما بين ما يتم التعرض له وبين المخزون من النحاس فى الجسم. وبعد عملية الامتصاص، فإن النحاس يتم ارتباطه ببروتين الألبيومين الموجود بالسيرم وكذلك بمركب

(α-ceruloplasmin). وعموماً، فإن مستوى النحاس فى السيرم فى الحالة الطبيعية وجد أنه يتراوح ما بين ١٢٠ – ١٤٥ ميكروجرام/ لتر. أما الطريق الرئيسى لإخراجه فيتم عن طريق الإخراج الصفراوى ثم يليها الإخراج البولى حيث قد وصلت الكمية التى يتم إخراجها بالبول إلى ٦٠ ميكروجرم/ لتر، أما الكميات الزائدة منه، فيتم تخزينها بالكبد والنخاع العظمى حيث يرتبط بالمعقد البروتينى ميتالوثيونين (Metallothionein).

من جهة أخرى، فإن مستويات النحاس فى اللبن وجد أنها غير كافية للحفاظ على المستوى المطلوب وجوده فى كل من الكبد والرئة والطحال فى الأطفال حديثى الولادة، لذلك، فإن مستوى النحاس يقل حتى الوصول إلى عمر ١٠ سنوات بعدها يثبت مستواه.

٢-٣- سمية النحاس

وجد أن مرض ويلسون (Wilson's disease) يظهر نتيجة للتراكم الزائد للنحاس بالكبد والمخ والكُلى والقرنية. ومن أحد مظاهر ذلك المرض هو ارتفاع مستوى النحاس الحر فيالسيرم مع زيادة نسبته فى الإخراج البولى. ومن الأضرار التى يسببها النحاس هو ارتباطه بالجزىء الحيوى المعروف باسم الثيونين (Thionein) بداخل الخلايا. والدليل على ذلك، هو أنه عندما تم زراعة خلايا (Fibroblasts)مأخوذة من أشخاص يعانون من مرض ويلسون فقد لوحظ زيادة نسبة النحاس بداخل الخلايا (Chan *et al.*, 1983).

هناك مرض آخر يسمى مرض مينك (Menke's disease) وهو عبارة عن مرض من أعراضه تفتل الشعر مع وجود مظاهر لازدواجية الجنس وفيه يكون من الصعب حدوث نمو للشعر مع ظهور حالة من التخلف العقلى وقد يحدث الموت عند عمر ثلاث سنوات وذلك نتيجة لتدهور وانحلال طبقة القشرة المخية والمادة البيضاء.

أما فى حالات التسمم الحاد الناتج من تناول كميات كبيرة من أملاح النحاس عن طريق الفم، والتى من أكثرها شيوعاً كبريتات النحاس، فإن ذلك قد يؤدى إلى الموت. ومن أعراض التسمم التى تظهر يلاحظ حدوث التقيىء ويكون لون القيىء أخضر مزرق – انخفاض الضغط – شعور بالاشمئزاز - نزيف من الأمعاء وغيبوبة. وقد أشارت نتائج التشريح إلى وجود موت موضعى (تنكرز Necrosis) بالكبد. وعموماً، فقد يحدث التسمم

للأطفال نتيجة لتناول الألبان التى سبق غليها فى أوعية نحاسية (كما حدث بالهند) مما ادى إلى حدوث تليف كبدى لهؤلاء الأطفال.

٢-٤ - علاج التسمم

لوحظ أن الحالات المَرَضية نتيجة التسمم بالنحاس أنها تتحسن نتيجة المعاملة بالمواد المخلبية مثل البينسيل أمين (Penicillamine) (Walshe, 1964). أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مرض ويلسون وفى نفس الوقت يعانون من الحساسية ضد البينسيل أمين، فإنه يمكن علاجهم بالعقار ترايين (Trien) وهو عبارة عن مركب ثلاثى الإيثيلين ورباعى الأمين [Triethylenetetraamine (2HCl)].

٣ - الحديد IRON

إن الاهتمام بمعدن الحديد كان مقتصراً على كونه معدناً أساسياً وضرورياً لحياة الإنسان من حيث المجال الصحى أو الصناعى، إلا أن دائرة الاهتمام قد اتسعت لتشمل تأثيراته السامة نتيجة التعرض الحاد والمزمن للجرعات الكبيرة منه الأمر الذى يظهر نتيجته مرض الدم المعروف باسم (hemochromatosis). وعموماً، فإنه نظراً للأيض الحيوى المعقد للحديد وميكانيكية فعله السام بالتفصيل توجد بالتفصيل بالمرجع التالى (Spivey and Rader, 1988).

٣-١ - التخلص

وجد أن طبيعة التخلص من الحديد تخضع لميكانيكية معقدة وذلك من أجل الحفاظ عليه فى حالة متوازنة بداخل الجسم. وعموماً، فقد وجد أن ٢ - ١٥ ٪ يتم امتصاصهم من خلال الجهاز الهضمى بينما إزالة الحديد الممتص تكون فقط حوالى ٠,٠١ ٪ يومياً. ومع ذلك، فقد لوحظ أن هناك مراحل معينة من حياة الإنسان قد يزداد فيها الاحتياج إلى امتصاص كميات أكبر من الحديد مثل مرحلة الطفولة ومرحلة الحمل أو مرحلة فقدان الدم. وعلى أية حال، فإن عملية امتصاص الحديد تحدث على مرحلتين: الأولى، وتختص بامتصاص أيونات الحديدوز من تجويف الأمعاء إلى داخل الخلايا المخاطية. أما المرحلة الثانية، فهى التى

بها يحدث نقل للحديدوز الممتص من داخل الخلايا المخاطية إلى البلازما حيث يرتبط بالمعقد البروتينى ترانسفيرين (Transferrin) حيث يتم نقله إلى أماكن تخزينه. ويلاحظ هنا أن المعقد البروتينى ترانسفيرين (Transferrin) عبارة عن أحد أنواع بروتينات الجلوبيولين من النوع بيتا-١ (β_1-globulin) ذو وزن جزيئى قدره ٧٥٠٠٠ ويتم إنتاجه بالكبد.

بعد ذلك، يلاحظ أن أيون الحديدوز ينساب إلى البلازما حيث يتأكسد بالأكسجين فى وجود إنزيم فيروكسيديز (Ferroxidase I). وعموماً، فقد وجد أن محتوى الجسم من الحديد تصل إلى ما بين ٢-٥ جرام وثلثان تلك الكمية وجدت أنها مرتبطة بالهيموجلوبين، ١٠ ٪ مرتبطة بالميوجلوبين (myoglobin) وحديد مرتبط بالإنزيمات والكمية الباقية ترتبط بالبروتينات الخاصة بتخزين الحديد والتى منها بروتين (Ferritin) وأيضاً (Hemosidrin). وبحدوث تفاعلات اختزال لبروتين الفيريتين (Ferritin) بواسطة حامض الإسكوربيك و الحامض الأمينى سيستيئين (Cysteine) والجلوتاثيون المختزل، فإن ذلك ينتج عنه انسياب الحديد.

وعموماً، فإنه إذا تم تناول كميات زائدة من الحديد، فإنه يتم إخراجه من خلال عدة مسالك والتى تشمل الأمعاء، والصفراء والبول والعرق والأظافر والشعر. وقد تم حساب إجمالى كمية الحديد التى يتم إخراجـها ووجد أنها تقدر بحوالى ٠,٥ مليجرام/ يوم. إضافة إلى ما سبق، فإنه عندما يتم التعرض لكميات زائدة من الحديد فإن ذلك يؤدى إلى زيادة تخليق بروتين الفيريتين (Ferritin) بالخلايا البرانشيمية الكبدية. وفى الواقع، فقد لوحظ أن قابلية الكبد على تخليق بروتين الفيريتين (Ferritin) يفوق معدل عمل الليسوسوم والخاص بتجهيز الحديد لإخراجه. وبالتبعية، فإن طبيعة عمل الليسوسوم لإخراج الحديد تعتمد على أنها تقوم بتغيير وتحويل بروتينات الفيريتين (Ferritin) إلى هيموسيدرين (Hemosidrin) الذى يظل فى مكانه حيث يتم اعتباره كمستودع للتخزين (Trump *et al.*, 1973).

٣-٢- سمية الحديد

وجد أن السمية الحادة للحديد تحدث نتيجة لتناوله عن طريق الخطأ أو الحوادث خاصة فى حالة الأطفال الذين يتناولون العقاقير الطبية المحتوية على الحديد وذلك لأن هذه

العقاقير تكون على شكل أقراص مغلفة بمواد ذات طعم سكرى. وهذا بالفعل ما حدث بالولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٧٠ حيث كان عدد حالات التسمم فى الأطفال قد وصل إلى ٢٠٠٠ طفل نتيجة لتناولهم لأقراص كبريتات الحديدوز. من هنا بدأت حسابات الجرعات السامة وكانت كالآتى: تبدأ حالات التسمم بالحديد عند تناول جرعة مقدارها ٠,٥ جرام حديد أو ٢,٥ جرام كبريتات حديدوز. ومن أهم مظاهر التسمم هى حدوث القيئ بعد مرور ساعة إلى ٦ ساعات من التناول. ولوحظ أن القيئ نفسه قد يحتوى على دم وذلك راجع إلى القرحات التى سببها الحديد بالجهاز الهضمى. أيضاً، فإن البراز قد يكون لونه أسود مع حدوث أضرار بالكبد وانخفاض فى معدل تجلط الدم. وفى الحالات المتأخرة، يلاحظ حدوث فشل كلوى وتليف كبدى.

وعلى أية حال، فإن ميكانيكية السمية تبدأ أساساً بحدوث الضرر الحاد للخلايا المخاطية التى تقوم بامتصاص الحديد ولكن بعد حدوث الضرر، فإن أيونات الحديدوز يتم امتصاصها مباشرة إلى داخل الجهاز الدورى الأمر الذى يسبب ضرراً للخلايا الطلائية الداخلية للكبد. وبالنسبة للتسمم المزمن بالحديد فى البالغين فإنه يمثل مشكلة عامة، وذلك نتيجة لعملية تراكم الحديد بكميات زائدة والتى تحدث بناءً على ثلاث حالات: الحالة الأولى: حدوث مرض (hemochromatosis) نظراً للامتصاص غير الطبيعى للحديد من خلال الأمعاء والسبب قد يكون وراثياً. الحالة الثانية: تناول الأطعمة المحتوية على كميات كبيرة من الحديد كما يحدث فى بعض البلاد الأفريقية (قبائل البانتو) الذين يقومون بتحضير غذائهم اليومى وإعداده فى أوعية مصنوعة من الحديد. الحالة الثالثة: ومن خلالها قد تحدث حالات نقل الدم للمرضى الذين يعانون من الأنيميا أو عن طريق المرض الرئوى المعروف باسم (Siderosis).

وعلى أية حال، فإنه عند حدوث حالة تسمم بالحديد، فإن محتوى الحديد بالجسم ترتفع إلى ما بين ٢٠ إلى ٤٠ جراماً. وقد لوحظ أن معظم التركيزات من الحديد متركزة بالخلايا البرانشيمية الكبدية وكذلك بالبنكرياس والغدد الصماء والقلب والطحال. بناءً على ذلك، فقد تكون من أحد مظاهر السمية هى حدوث خلل فى وظائف الكبد، حدوث مرض البول

السكرى وخلل فى وظائف الغدد الصماء. أما على المستوى الخلوى، فقد لوحظ زيادة فى معدل عمليات الأكسدة الفوقية لليبيدات مع ضرر للأغشية الخاصة ببعض العُضيات الخلوية مثل الميتوكوندريا والميكروسومات.

٣-٣- القدرة على إحداث السرطان

لوحظ أن استنشاق العاملين لأدخنة أكاسيد الحديد أو غباره بمصانع التعدين والتى من خلالها قد تصل جرعات الحديد بالهواء المحيط بالعاملين إلى ١٠ مليجرام حديد/ م٣ قد يؤدى إلى ترسبات الجزيئات الحديدية بالرئة، الأمر الذى يؤدى إلى ظهور حالات من تحجر الرئة مما قد يساهم فى الإصابة بسرطان الرئة وتليف فى الأنسجة البينية بالرئة. وقد يزداد ظهور مثل هذه الحالات وجود بعض العوامل مثل التدخين للسجائر أو وجود مواد مسرطنة أخرى.

٣-٤- علاج التسمم

وجد أن أفضل وسيلة لعلاج حالة التسمم الحاد بالحديد هى التخلص المباشر من الحديد الذى تم تناوله وذلك عن طريق إحداث تقيؤ للمريض أو عمل غسيل مَعِدى وإعطاء علاج مداوى للتأثيرات الجهازية التى يتسبب الحديد فى إحداثها مثل الحموضة والانسداد. من جهة أخرى، فقد وجد أن المعاملة بمركب (Deferrioxamine) كمركب مخلبى هو من أحسن الوسائل المتبعة فى علاج حالات التسمم الحاد بالحديد حيث إن ذلك المركب وجد أن له القدرة على إزالة الحديد الزائد من الأنسجة. وبتكرار العلاج، وجد أن ذلك قد يزيد من معدل إزالة الحديد بمعدل يزيد عن ٢٠ جرام حديد لكل عام. أيضاً، فقد وجد أن حامض الأسكوربيك يعمل على زيادة إخراج الحديد بمعدل يبلغ ضعف الإخراج الطبيعى (Brown, 1983).

٤ـ المنجنيز MANGANESE

إن المنجنيز من المعادن الشهيرة والموجودة فى جميع أنواع الكائنات الحية. وفى الحقيقة، فإن ذلك يرجع إلى كونه عنصراً أساسياً كما أنه يعمل كعامل مساعد للعديد من التفاعلات

الإنزيمية خاصة التى تشمل عمليات الفسفرة وعمليات تخليق الكوليسترول وتخليق الأحماض الدهنية. من جهة أخرى، فعلى الرغم من أنه موجود بالهواء خاصة بالمناطق الحضرية ومعظم مصادر المياه، إلا أن الجزء الأساسى الذى يتم تناوله وامتصاصه من المنجنيز يكون عن طريق الغذاء. ومن الأغذية الغنية بالمنجنيز هى: الخضروات - الجزء الجنينى من الحبوب - الفواكه - البندق - الشاى وبعض التوابل (Keen and Leach, 1988).

وعموماً، فقد أمكن حساب معدل التناول اليومى للمنجنيز و وجد أنه ما بين ٢ - ٩ مليجرام وعلى ذلك، فإن الامتصاص من خلال الجهاز الهضمى يكون أقل من ٥ ٪. أيضاً، فقد اتضح أن المنجنيز ينتقل بالبلازما حيث يرتبط ببروتين الجلوبيولين- بيتا ١ (β_1-globulin) حيث يتحول هذا المعقد بعد ذلك إلى بروتين ترانسفيرين (Transferrin) الذى يتم توزيعه إلى جميع أجزاء الجسم. وبداخل الخلايا، وجد أن المنجنيز يتركز بداخل الميتوكوندريا ولذلك، فإن الأنسجة الغنية فى محتواها من الميتوكوندريا نجدها بالتالى ذات محتوى عالٍ من المنجنيز وذلك مثل البنكرياس - الكبد - الكُلى - الأمعاء.

من جهة أخرى، فإن فترة نصف العمر البيولوجية للمنجنيز بجسم الإنسان وجد أنها ٣٧ يوماً ولكن قد تمتد إلى فترة زمنية أطول بداخل المخ حيث وجد أن ذلك المعدن له المقدرة على النفاذ من خلال الحاجز الدموى المخى. وحيث إن المنجنيز يتم إزالته من خلال الصفراء ويعاد إمتصاصه من خلال الأمعاء، فإن الطريق الرئيسى لإخراجه يكون عن طريق البراز.

بالنسبة لاستخدامات المنجنيز، فقد وجد أن ذلك المعدن ومركباته يتم استخدامها فى صناعة كل من خلائط سبائك الصلب - صناعة البطاريات الجافة - الملفات الكهربائية - السيراميك - أعواد الثقاب - الزجاج - الصبغات - المخصبات الزراعية - أقطاب اللحام - كمادة مؤكسدة - كمادة إضافية لأغذية الحيوانات.

٤-١ - سمية المنجنيز

لوحظ أن التأثيرات السامة للمنجنيز قد تحدث نتيجة لاستنشاق غازات ثانى أكسيد المنجنيز وذلك من خلال عمليات التعدين أو التصنيع وعموماً، فإن التسمم يحدث نتيجة

إحدى الحالات التالية: الحالة الأولى، نتيجة التعرض الحاد لغبار المنجنيز كما هو فى حالة العاملين فى المصانع المستخدمة للمنجنيز حيث يكون التركيز عالياً جداً مما يؤدى إلى حدوث أمراض تنفسية لهم بمعدل ٣٠ ضعف الحالات الطبيعية ومن ثم تكون النتيجة حدوث أمراض الالتهاب الرئوى وحدوث موت موضعى (تنكرز Necrosis) للأنسجة الرئوية للخلايا الطلائية. أما الحالة الثانية، فهى الصورة المَرَضية الأكثر خطورة والتى تنتج عن التعرض المزمن لثانى أكسيد المنجنيز من خلال الاستنشاق. ولقد لوحظ أن هناك علاقة بين مرض الأنيميا الناتج عن نقص الحديد وبين تزايد نسبة المنجنيز بالجسم نتيجة لزيادة امتصاصه عن طريق الفم (Mena *et al*., 1969). ولقد تبع ذلك التعرض المزمن حدوث حالات من التسمم المزمن بالمنجنيز والتى أُطلق عليها (Maganism).

ومن أهم أعراض هذه الحالات المَرَضية هى حدوث اضطراب نفسى مميز بحالات من الإثارة والهيجان (Irritability) — صعوبة المشى — خلل فى طبيعة التحدث ونطق الحروف — حدوث حالات سلوكية اندفاعية نفسية لا إرادية مثل الهروب — التشاجر — الغناء — أعراض شبيهة بالشلل الرعاش (Parkinson-like) وذلك نتيجة تدهور بالعقد العصبية الأساسية أو أضرار بمنطقة بؤرة المهاد البصرى السفلية (Subthalamic nucleus) وقد يتبع تلك المظاهر حدوث تليف كبدى. وعموماً، فإن حالات الشفاء تكون بطيئة حتى وإذا تم إزالة مصدر التعرض. وبالنسبة لطبيعة العلاج، فإنه عادة ما يتم إعطاء مركب (L-dopa) المستخدم لعلاج حالات الشلل الرعاش وكذلك لعلاج حالات التسمم المزمن بالمنجنيز (Cotzias *et al*., 1971).

٥ ـ الموليبدينم molybdenum

إن الموليبدينم عبارة عن معدن أساسى يحتاج إليه الجسم حيث يعمل كعامل مساعد للعديد من النظم الإنزيمية مثل إكسانثين أوكسيديز (Xanthine oxidase) الذى يلعب دوراً حيوياً فى أيض البيورين وأيضاً إنزيم ألدهيد أوكسيديز (Aldehyde oxidase). وفى النباتات وجد أنه معدن ضرورى حيث يساعد النباتات على تثبيت النيتروجين الجوى بواسطة البكتريا وذلك عند بداية تخليق البروتين. بناءً على ما سبق، فإن ذلك المعدن موجود

فى جميع أنواع الأغذية كما أنه يُضاف لمخصبات التربة لزيادة معدلات النمو النباتى. ولقد تم حساب متوسط التناول اليومى للإنسان لهذا المعدن عن طريق الغذاء وكانت القيمة حوالى ٣٥٠ ميكروجرام.

وعموماً، فإن تركيز الموليبدينم فى هواء المناطق الحضرية وجد أنه ضئيل جداً إلا أنه يتواجد بشكل أكبر فى المياه وقد يصل التركيز فى بعض المناطق إلى ١ ميكروجرام/ لتر. ومن أهم المصادر المعدنية للموليبدينم هو معدن التربة الموليبدينايت (Molybdenite). ولقد لوحظ أن الولايات المتحدة الأمريكية من أكثر الدول فى العالم إنتاجاً للموليبدينم. وعامة، فإن الاستخدام الصناعى لهذا المعدن يتم من خلال الصناعات التالية: صناعات الصلب المقاوم للحرارة العالية المستخدم فى التوربينات الغازية والمواتير الخاصة بالطائرات – صناعات المواد المشحمة – صناعة الصبغات.

٥-١- التخلص

لوحظ أن الموليبدينم موجود فى صور عديدة من التكافؤات، وعلى الرغم من ذلك، فإن الاختلافات البيولوجية وعلاقتها بالتكافؤ لم تتضح بعد. فقد وجد أن المركبات سداسية التكافؤ والقابلة للذوبان فى الماء يمكن امتصاصها بشكل جيد من الجهاز الهضمى وتتجه للكبد. وحيث إن هذا المعدن يدخل فى تركيب إنزيم إكسانثين أوكسيديز (Xanthine oxidase) الذى يلعب دوراً حيوياً فى أيض البيورين، فقد لوحظ أنه بزيادة محتوى الجسم من الموليبدينم، فإن ذلك يتبعه زيادة فى مستوى الأنسجة من ذلك الإنزيم.

وفى الإنسان، فإن الموليبدينم يتواجد أساساً فى كل من الكبد والكُلى والدهون والدم والغدة الأدرينالية والغشاء الشحمى للأمعاء وذلك بقيمة إجمالية تقدر بحوالى ٩ مليجرام. بالنسبة للكبد، فإن أكثر من ٥٠ ٪ من الموليبدينم الموجود بذلك العضو وجد أنه يكون مرتبطاً بعامل مساعد غير بروتينى بالغشاء الخارجى للميتوكوندريا حيث يتحول إلى صورة إنزيمية والتى بعدها يتحول إلى جزيىء إنزيمى نشط (Johnson *et al*., 1977). من جهة أخرى، فقد وجد أن مستوى الموليبدينم يكون منخفضاً فى الأطفال حديثى الولادة ولكنه يزداد حتى عمر ٢٠ عاماً بعدها يقل تركيزه مرة أخرى.

وعموماً، فإن أكثر من نصف كمية الموليبدينم الموجودة بالجسم يتم إخراجها عن طريق البول أو البراز فى الصورة سداسية التكافؤ. أما بالنسبة لارتباطه بالدم، فهو غير ثابت، بمعنى أنه تم الكشف عن وجوده فى ٢٥ ٪ فقط من تعداد الأشخاص الذين يعيشون بالمناطق الحضرية.

٥-٢- سمية الموليبدينم

وجد أنه عندما تكون الأعشاب النباتية محتوية على تركيز من الموليبدينم يتراوح ما بين ٢٠ - ١٠٠ جزء فى المليون، فإن ذلك يؤدى إلى حدوث مرض فى الماعز والماشية أُطلق عليه اسم مرض تيارت (Teart) والذى من أعراضه حدوث أنيميا نتيجة لنقص نشاط إنزيم سلفيد أوكسيديز (Sulfide oxidase) بالكبد ونقص فى معدل النمو مع ظهور حالات من الإسهال. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن وجود النحاس أو الكبريتات فى الطعام يعمل على منع حدوث المرض بل وتحدث حالة من الشفاء السريع.

إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ من خلال التجارب أن هناك عدة صور من مركبات أو أملاح الموليبدينم والتى قد ترجع إليها السمية، تلك الصور هى: كبريتيد الموليبدينم (Molybdenum sulfide) وهو الأقل سمية حيث قد تحملته الفئران حتى جرعة قدرها ٥٠٠ مليجرام/ كجم/ يوم كما وجد أنه غير ضار لخنازير غينيا حتى تركيز ٢٨ مليجرام/ م^{٣}. من جهة أخرى، فقد وجد أن المركبات سداسية التكافؤ هى الأكثر سمية ، فقد وجد أن ثالث أكسيد الموليبدينم كان ذو تأثير سام للفئران حيث تسبب فى حدوث هيجان وإثارة للعيون والأغشية المخاطية وبعدها يكون مميتاً وذلك عند استنشاقه بجرعة ١٠٠ مليجرام/ كجم/ يوم. وبالنسبة لعلاقة الموليبدينم وسميته وغيره من المعادن، فقد لوحظ أن تلك العلاقة واضحة فى الماشية، حيث لوحظ أن النحاس يمنع تراكم الموليبدينم بالكبد وقد يُضاد عملية امتصاص الموليبدينم من الغذاء.

٦- السيلينيوم selenium

إن طبيعة وجود معدن السيلينيوم وانتشاره وكذلك قدرته على إحداث تأثيرات سامة تعتمد إلى حد كبير على صورته الكيميائية وذوبانية المركبات التى تحتوى عليه. بمعنى آخر،

فإن السيلينيوم يتواجد فى الطبيعة على الصور التالية: سيلينات [(Se^{6+} Selenate]‏)، سيلينيت [(Se^{4+} Selenite]‏)، سيلينيوم عنصرى (S^{o}) وسيلينيد [(2^{-}) Selenide]. وحيث إن السيلينيوم معدن أساسى (يحتاجه جسم الإنسان)، فإن نقص ذلك المعدن من الجسم يؤدى إلى الإصابة بالأمراض القلبية (WHO, 1986).

وعموماً، فقد لوحظ أن السيلينيوم موجود بجميع أنواع الأغذية، فعلى سبيل المثال، يتواجد السيلينيوم بالأغذية البحرية خاصة الأربيان (كائن بحرى شبيه بالجمبرى ولكنه أصغر حجماً)، كذلك يتواجد فى اللحوم – منتجات الألبان والحبوب. وبالنسبة للمكونات البيئية، فقد وجد أن مياه الأنهار تحتوى على كميات متفاوتة من السيلينيوم تتراوح بقيمة متوسط حول ٠,٠٢ جزء فى المليون. أيضاً، فقد وجد أن السيلينيوم يتواجد فى الهواء فى المناطق الحضرية خاصة المحتوية على الكبريت.

٦-١ – التخلص

وجد أن مركبات السيلينات قابلة للذوبان نسبياً كما هو الحال فى الكبريتات، ولذلك، فهى سهلة التناول والامتصاص من خلال النظم البيولوجية، بينما كل من السيلينيت والسيلينيوم العنصرى، فإنهما غير قابلين للذوبان فى الماء. بناءً على ذلك، فإنه بسبب عدم القدرة على الذوبان بالماء، فإن كلاً من هاتين الصورتين من الممكن أن يتواجدا على هيئة سيلينيوم خامل ومترسب.

أيضاً، فقد لوحظ أن السيلينيد عبارة عن أحد المعادن غير القابلة للذوبان، وبسبب صفة عدم الذوبان، فقد لوحظ أنه بتقديم وتناول مركب السيلينيت، فإن ذلك يؤدى إلى تقليل سمية الزئبق الميثيلى (Methyl mercury) نظراً لتفاعله مع السيلينيت وتكوين المركب سيلينيد الزئبق (Mercury selenide).

كذلك، فقد وجد أن الصور المعدنية الأخرى مثل الزرنيخ والكادميوم والنحاس والمتواجدين فى صورة مرتبطة بالسيلينيد، فإن هذه المركبات لها درجة ذوبان قليلة، الأمر الذى له تأثير فعال على كل من معدل الامتصاص والبقاء والتوزيع بداخل الجسم.

من جهة أخرى، فإن السيلينيوم المعدنى وجد أنه لا يمتص من خلال الجهاز الهضمى بينما السيلينيت وجد أنه يمتص من خلال الإثنى عشر. وبالنسبة لطبيعة اختلاف تركيب الجهاز الهضمى بين أنواع الحيوانات، فقد وجد أن الحيوانات وحيدة المعدة لها مقدرة عالية على امتصاص السيلينيت من خلال الأمعاء وذلك مقارنة بالحيوانات المجترة وهذا ربما يرجع إلى أن السيلينيت يتم اختزاله إلى صورة غير ذائبة بالحيوان المجتر.

بالنسبة للإنسان، فقد وجد أن أكثر من ٩٠ ٪ من سيلينيت الصوديوم (Sodium selenite) قد يتم امتصاصها وتوزيعها بين أعضاء الجسم حيث يحدث التراكم المبدئى فى كل من الكبد والكُلى مع بقاء كمية يمكن تقديرها بالدم والمخ والعضلة القلبية والعضلات الهيكلية والخصيات. أيضاً، فقد وجد أن السيلينيوم ينتقل من خلال المشيمة ليصل إلى الجنين ويظهر كذلك فى اللبن. وفيما يتعلق بالسيلينيوم الموجود بكرات الدم الحمراء، فإنه يتواجد مرافقاً لإنزيم الجلوتاثيون بيرأوكسيديز (glutathione peroxidase) ولذلك، فإن تركيزه بداخل كرات الدم وجد أنه أكثر بمعدل ٣ أضعاف عن تركيزه بالبلازما.

إضافة إلى ما سبق، فقد وجد أن مركبات السيلينيوم قد تتحول حيوياً فى الجسم عن طريق اتحادها بالأحماض الأمينية أو البروتينات أو عن طريق إدخال مجاميع ميثيل إليها (Methylation). ولذلك، فقد تتواجد بعض الأحماض الأمينية فى صورة مرتبطة بالسيلينيوم كما هو الحال فى الأحماض الأمينية السيستيئين أو الميثيونين المرتبطة بالسيلينيوم (Se-methionine, Se-cysteine) وذلك كما هو ظاهراً فى النباتات حيث يحدث لها الامتصاص على صورة أحماض أمينية حرة أو بروتين مهضوم. بالنسبة للحمض الأمينى ميثيونين المرتبط بالسيلينيوم (Se-methionine)، فوجد أنه يمكنه الاندماج بالبروتينات بدلاً من الميثيونين.

وفيما يتعلق بطبيعة إخراج السيلينيوم، إن ذلك يتم عن طريق الإخراج البولى من خلال الأسبوع الأول من التعرض وذلك بمعدل إخراج قدره من ١٥ إلى ٤٠ ٪ من الجرعة التى تم إمتصاصها. أما ما تبقى من الجرعة، فإنه يتم إخراجها بطريقة أسية متبعة بذلك فترة بقاء نصف العمر البيولوجية والتى قدرت بحوالى ١٠٣ أيام. أما فترة نصف العمر البيولوجية

للحمض الأمينى الميثيونين المرتبط بالسيلينيوم (Se-methionine) فهى ٢٣٤ يوماً.

وفى الوضع الطبيعى الثابت، فإن محتوى البول وجد أنه ضعف ما يحتويه البراز، ولذلك، فإن قياس المحتوى من السيلينيوم بالبول وجد أنه يعتبر دليل على مستوى التعرض وذلك، حيث إن مستوى الإخراج الطبيعى للبول من السيلينيوم وجد أنه أقل من ١٠٠ ميكروجرام/ لتر. أيضاً، فقد وجد أن السيلينيوم قد يتم إخراجه عن طريق العرق أو هواء الزفير وهنا، فإن هواء الزفير المحتوى على السيلينيوم فى صورة سيلينيد ثنائى الميثيل (dimethyl selenide) يتميز بأن له رائحة الثوم. وعموماً، فإن حالة التسمم للجسم بالسيلينيوم تبدأ فى الظهور عندما يكون محتوى الجسم منه قد تجاوزت معدل الإخراج.

٦-٢- أساسية السيلينيوم وأهميته للجسم

إن الدور البيولوجى الذى يقوم به السيلينيوم بالثدييات بما يشمل الإنسان يرجع إلى وجود السيلينيوم المرتبط بالحمض الأمينى السيستيئين ويسمى (Selenocysteine) عند أربعة أماكن تحفيز لإنزيم الجلوتاثيون بيرأوكسيديز (Glutathione peroxidase) (WHO, 1986) وهذا الإنزيم يقوم باستخدام الجلوتاثيون حتى يتمكن من اختزال الأكاسيد الفوقية (Peroxides) الموجودة بالخلايا. وبهذه الطريقة، فإن ذلك الإنزيم يقوم بحماية الأغشية الليبيدية والبروتينات والأحماض النووية من الضرر الذى قد يحدث بسبب المواد المؤكسدة أو الشقوق الحرة. كذلك، فقد وجد أن السيلينيوم قد يكون أحد المكونات الوظيفية لإنزيم هيم أوكسيديز (Heme oxidase).

٦-٣- نقص السيلينيوم

لوحظ أن نقص السيلينيوم من الأغذية يؤدى إلى الإصابة بالعديد من الأمراض على العديد من الكائنات وذلك كالآتى: وجد أن نقص السيلينيوم بكل من إناث الخراف والعجول يؤدى إلى إصابتهم بمرض العضل الأبيض (White Muscle Disease) الذى يرجع أساساً إلى سوء تغذية هذه الحيوانات. وجد أن نقص ذلك المعدن يؤدى إلى حدوث موت موضعى (تنكرز Necrosis) فى أنسجة الكبد و الكُلى والعضلات القلبية والهيكلية فى الفئران مما يؤدى إلى هبوط فى القلب وقد يصل الأمر إلى الموت، بينما فى الدواجن قد يصل

الأمر إلى حدوث النزيف (Fishbein, 1977). وعموماً، فقد لوحظ أنه يمكن منع هذه الظاهرة وذلك بإضافة السيلينيوم إلى الغذاء ولذلك فقد تم معرفة احتياجات الجسم من السيلينيوم بكل من الماشية والدواجن.

وفيما يتعلق بمظاهر نقص السيلينيوم فى الإنسان، فإن ذلك ينشأ عنه مرض أُطلق عليه مرض كيشان (Keshan disease) وهو عبارة عن مرض يصيب العضلة القلبية وقد كان موجوداً بصورة متوطنة حينما تم اكتشافه بمدينة كيشان بالصين عام ١٩٣٥ وذلك بين الأطفال ذوى الأعمار الأقل من ١٥ عاماً. ومن أعراض ذلك المرض، تضخم بالقلب (Cardiomegaly) — مرض اللامعاوضة بالقلب (Cardiac decompensation) — أمراض بالعضلة القلبية وتشمل انحلال وتدهور بالألياف العضلية القلبية وظهور حالة من التنكرز (موت موضعى) بهذه الألياف مع حدوث تليف بها وتكوين نُدب (Yang *et al.*, 1983).

ومن أهم مظاهر نقص السيلينيوم هو انخفاض مستواه فى الدم مع انخفاض فى نشاط إنزيم جلوتاثيون بيرأوكسيديز (glutathione peroxidase) الموجود بالدم، الأمر الذى يؤدى إلى حدوث أضرار بالعضلة القلبية. بناءً على ذلك، فقد وجد أن تناول مركب سيلينيت الصوديوم (Sodium selenite) يؤدى إلى انخفاض كبير فى معدلات حدوث المرض.

٦-٤ – سمية السيلينيوم

لقد تم اكتشاف وملاحظة سمية السيلينيوم منذ الخمسينات سواءً على الإنسان أو الحيوان وذلك بالمناطق التى تحتوى فيها التربة على كميات كبيرة من السيلينيوم وبالتالى، فإن الخضراوات التى يتم إنتاجها بتلك المناطق تكون ذات محتوى عالٍ من السيلينيوم. وعموماً، فإن النباتات تختلف فيما بينها من حيث قدرتها على تراكم السيلينيوم. فقد وجد أن كلاً من الأعشاب والحبوب النجيلية ومعظم الحشائش لا تعمل على تراكم السيلينيوم حتى ولو تم نموها بمناطق ذات تركيز عالٍ من السيلينيوم ولذلك، فإن هذه النباتات تضيف كميات قليلة من السيلينيوم إلى المواشى ولكن من جهة أخرى، يوجد العديد من الأنواع النباتية الأخرى التى تم تقسيمها على أنها مراكمات للسيلينيوم (Selenium accumulators) حيث

يصل محتواها من السيلينيوم إلى ما بين ١٠٠ إلى ١٠,٠٠٠ مليجرام/كجم. تلك النباتات عادة تنمو فى مناطق غير زراعية ولكن إذا تم تغذية المواشى عليها، فإن ذلك يؤدى إلى إصابة تلك الماشية بمرض دوار الماشية. ومن الأعراض المرضية الأولية لذلك المرض هو حدوث أضرار فى مقدرة الرؤيا للحيوان وانخفاض شهيته للطعام بل ويميل إلى أن يتجول فى شكل دائرى، وقد يتفاقم الأمر إلى حدوث شلل وموت نتيجة الفشل فى عملية التنفس (Hogberg and Alexander, 1986).

وفى حالة التعرض المزمن للماشية والخيول والكلاب للسيلينيوم، فإن ذلك ينشأ عنه المرض القلوى (Alkali disease) الذى من أعراضه فقدان للنشاط والحيوية وهزال (emaciation) – تشوهات – تساقط الحوافر (Shedding of hoofs) – فقدان للشعر الطويل وتآكل لمفاصل العظام الطويلة (Shamberger, 1983).

ومن المناطق التى حدث بها حالات تسمم للإنسان، نجد عدة مناطق بالصين عام ١٩٦١ فى مقاطعة هوبى وكذلك فى فنـزويلا وجنوب ولاية داكوتا بالولايات المتحدة. فى تلك المناطق لوحظ أعراض مشابهة للمرض القلوى ولكن على الإنسان وذلك فى بعض العائلات حيث لوحظت الأعراض التالية: اصفرار لون الجلد و سوء حالة الأسنان و أمراض بالأظافر وأصابع اليد والقدم.

وبالنسبة للدراسات التجريبية على الحيوانات، فقد تم إثبات أن السيلينيوم يؤدى إلى حدوث العقم (فقدان للخصوبة) وحدوث تشوهات جنينية كما لوحظ أن مركب (Selenium sulfide) قد أدى إلى حدوث أورام سرطانية بالخلايا الكبدية وأورام غدية. وعلى العكس من ذلك، فقد تم تطبيق المركب التجارى [Selsun®] والذى يُستخدم على هيئة شامبو مضاد للقشرة يحتوى على ٢,٥ ٪ من مادة (Selenium sulfide) على جلد الفئران ولم تحدث أية أورام سرطانية بالجلد، الأمر الذى أدى إلى استنتاج أن من المحتمل أن لا يكون السيلينيوم مادة مسرطنة للإنسان (Hogberg and Alexander, 1986).

٦–٥– التفاعلات البيولوجية للسيلينيوم

لوحظ أن هناك العديد من التفاعلات البيولوجية والتى تكون ناتجة عن نقص

السيلينيوم أو حدوث تسمم نتيجة لزيادته أو نتيجة لفعل معدن آخر. فعلى سبيل المثال، وجد أنه عندما يكون معدل تناول فيتامين (E) منخفض، فإن ذلك يؤدى إلى زيادة الحساسية لسمية السيلينيوم وإذا تم زيادة معدل تناول ذلك الفيتامين، فإنه تحدث زيادة فى مقاومة التسمم بالسيلينيوم.

كذلك، فقد لوحظ أن السيلينيوم يعمل على تكوين معقدات غير ذائبة مع كل من المعادن التالية: الفضة – النحاس – الكادميوم – الزئبق. أيضاً، فقد وجد أن السيلينيوم قد يمنع التأثيرات السامة للكادميوم على أنسجة الخصيات بالفئران كما وجد أن وجود السيلينيوم فى الفئران بالغذاء يعمل على تقليل التأثيرات السامة للزئبق الميثيلى (Methyl mercury). علاوة على ذلك، فقد وجد أن وجود الزرنيخيت (arsenite) يعمل على زيادة إخراج السيلينيوم عن طريق الصفراء والبول. وعموماً، فإن ميكانيكية هذه التفاعلات لم يمكن فهمها حتى الآن.

٦-٦- الفعل المضاد للسرطان

أشارت الأبحاث أن هناك علاقة بين انخفاض معدلات الوفاة بالسرطان فى الإنسان وبين زيادة محتوى محاصيل الأعلاف من السيلينيوم (Shamberger, 1983). أيضاً، فقد دلت الدراسات على حيوانات التجارب بأن السيلينيوم له فعل مضاد لتكوين أورام خبيثة نتيجة التعرض لمركبات معروف عنها أنها مسرطنة مثل البـنزو [أ] بيرين (Benzo [a] pyrene) والبنـزانثراسين (Benzanthracene) المؤدى إلى حدوث أورام خبيثة بالجلد ومادة (*N*-fluorenylacetamide) وكذلك (Diethylaminoazobenzene) المؤديان لحدوث أورام خبيثة بكبد فئران التجارب.

وعلى أية حال، فإن ميكانيكية تلك الحماية التى يقوم بها السيلينيوم ضد السرطان تعتمد على إحداثه لتثبيط تكوين مركب المالونالدهيد (Malonaldehyde) الذى له فعل مسرطن والذى ينتج من عملية الأكسدة الفوقية الناتجة من الأنسجة التى حدثت بها تلك الأكسدة. هذا بالإضافة إلى أن السيلينيوم يعتبر كمركب ترياقى [مضاد للتسمم (Antidote)] للتأثيرات السامة التى تُحدثها معادن أخرى مثل الزرنيخ والكادميوم و الزئبق والنحاس

والثاليوم، إلا أن ميكانيكية السيلينيوم كمركب مضاد للتسمم غير معروفة.

٦-٧- العلاقة بين الجرعة والتأثير فى الإنسان

أشارت توصيات المركز القومى لأبحاث الغذاء والتغذية (NAS, 1980) بأن جرعة مقدارها ٢٠٠ ميكروجرام سيلينيوم/ يوم هى الجرعة القصوى الآمنة، بينما أشارت منظمات أخرى بالولايات المتحدة الأمريكية، بأن الجرعة التى مقدارها ٧٠ ميكروجرام سيلينيوم/ يوم (ما يعادل ١ ميكروجرام سيلينيوم/ كجم من وزن الجسم) هى الجرعة الكافية والمطلوبة للحفاظ على توازن السيلينيوم بالجسم.

من جهة أخرى، فقد أشارت نتائج الأبحاث الصينية بأن التناول اليومى لجرعة أقل من ٢٠ ميكروجرام سيلينيوم تؤدى إلى ظهور مرض كيشان. وعلى العكس، فإنه فى بعض البلاد مثل نيوزيلاند، فإن بها مناطق يتم فيها تناول السيلينيوم بمعدل يومى يقدر بحوالى ٣٠ ميكروجرام بدون حدوث أية تأثيرات معنوية على الصحة. وفى النهاية، فقد تم التوصل إلى أن الجرعة المسموح بتناولها يومياً من السيلينيوم هى ٢٠ ميكروجرام سيلينيوم/ يوم وهى الحد الأدنى للحفاظ على توازن ذلك المعدن بالجسم.

٧ــ الزنك ZINC

إن الزنك عبارة عن أحد المعادن الأساسية التى يجب تواجدها بالغذاء والدليل على ذلك، أنه عندما يتناقص وجوده، فإن ذلك ينتج عنه عواقب ضارة بالصحة. فقد وجد أن الزنك لا يتراكم بتكرار التعرض له حيث يتم تعديل وتوازن مستوياته فيما بين أعضاء الجسم المختلفة خاصة عن طريق امتصاصه والتحكم فى مستوياته بالكبد (Bertholf, 1988).

أيضاً، فقد تبين أن الزنك معدن موجود بجميع المكونات البيئية ولذلك، فهو موجود بمعظم المواد الغذائية وفى الماء والهواء. إضافة إلى ذلك، فقد يزداد محتوى الجسم بزيادة التلامس بالنحاس المجلفن. ومن الأغذية الغنية فى محتواها بالزنك، المنتجات البحرية – اللحوم – النجيليات بجميع أنواعها – منتجات الألبان – البندق والبقوليات بينما الخضراوات وجد أن قليلة المحتوى من الزنك ولكن إذا تم إضافته للتربة فإنه يمتص

بالخضراوات أثناء مراحل النمو.

والزنك يتواجد بمستويات عالية فى الهواء المحيط بالمناطق الصناعية، وعموماً، فإن قيمة الجرعة المسموح بتداولها يومياً من الزنك تتراوح ما بين ١٢-١٥ مليجرام.

٧-١ - التخلص

وجد أن حوالى من ٢٠ - ٣٠ ٪ من كمية الزنك التى يتم تناوله هى التى يتم امتصاصها وبعدها تبدأ حدوث الميكانيكيات الخاصة بتوازنه بين أعضاء الجسم المختلفة عن طريق العمليات التى تقوم العديد من الحوامل الوسيطة (Davies, 1980) وذلك عن طريق الدور الذى تقوم به المركبات المخلبية (Chelating agents) مثل تلك المحتوية على أحد مشتقات الحمض الأمينى تربتوفان والذى يسمى بحمض البيكولينيك (Picolinic acid). بناءً عليذلك، فإن نقص مستوى الحمض الأمينى تربتوفان، يؤدى إلى زيادة امتصاص الزنك. من جهة أخرى، فإنه فى الخلايا المخاطية وجد أن الزنك يعمل على زيادة تخليق المعقد البروتينى ميتالوثيونين (Metallothionein) حتى يصل إلى مستوى التشبع وعندها يتم إيقاف امتصاص الزنك.

وفى الدم، فقد لوحظ أن الزنك يرتبط بالألبيومين وإذا تواجدت كميات زائدة منه، فإنها تعمل على تكوين معقدات مع بروتينات أخرى مثل البيتا ٢-ماكروجلوبين (β_2-macroglobin). وعموماً، فإن الزنك يدخل الجهاز الهضمى على صورة أحد مكونات المعقد البروتينى ميتالوثيونين (Metallothionein) الذى يتم إفرازه بواسطة الغدد اللعابية والمخاط المعوى والبنكرياس والكبد.

وبالنسبة لإخراجه، فقد وجد أن حوالى ٢ جرام من الزنك يمكن أن يتم ترشيحهم بالكُلى يومياً وهذا معناه أن معدل الإخراج اليومى يتراوح ما بين ٣٠٠ - ٦٠٠ ميكروجرام/ يوم. أما بالنسبة للكبد، فهو المستقبل لحوالى ٤٠ ٪ من الكمية المتناولة وتنخفض هذه النسبة إلى ٢٥ ٪ فى خلال ٥ أيام ولكن من جهة أخرى، فإن أكبر تركيز من الزنك بالجسم وجد أنه بالبروستاتا وربما يرجع ذلك إلى احتواء البروستاتا على إنزيم الفوسفاتيز الحامضى (Acid phosphatase) وهو إنزيم غنى بمحتواه من الزنك.

٧-٢- نقصان الزنك

وجد أن الزنك يقوم بدور العامل المساعد فى وظيفة أكثر من ٧٠ إنزيماً معدنياً، وبالتالى، فإن نقص ذلك المعدن ينتج عنه العديد من التأثيرات الإكلينيكية وذلك اعتماداً على العمر ومرحلة النمو ونقصان الجسم من المعادن الأخرى. بالنسبة لنقص الزنك وآثاره على الإنسان، فقد تم اكتشاف ذلك وتحديده منذ عام ١٩٦٣ بواسطة العالم (Prasad) ومساعديه وذلك لما تم ملاحظته على الصبية المراهقين المصريين الذين كانوا يعانون من ضعف فى مرحلة النمو وتأخر فى النضوج الجنسى وذلك كان مصاحباً بحالة من سوء التغذية خاصة من حيث انخفاض نسبة البروتينات وانتشار مرض البلاجرا (Pellagra) (داء الحصاف أو داء الذرة وهو غير معدى وينشأ عن سوء التغذية) ونقص الحديد والفولات.

أيضاً، فقد لوحظ أن نقص الزنك فى الأطفال حديثى الولادة يؤدى إلى التهابات بالجلد وفقدان للشعر والحساسية للعدوى وظهور حالات شاذة نفسية وعصبية. كذلك، فقد وجد أن هناك علاقة بين نقص الزنك فى الغذاء وبين أمراض الكبد وذلك قد ينتج من تناول المشروبات الكحولية بشكل مزمن وقد تنشأ عن ذلك التهابات جلدية وعمى ليلى وضمور بالخصيات وعجز جنسى والتهابات بالغشاء المخاطى للقولون بما يشبه القرحة وسوء الامتصاص والإصابة بالأمراض الكلوية المزمنة وحدوث أنيميا وقد تحدث حالات من ارتفاع ضغط الدم والتهابات المفاصل ولكن بمعدلات قليلة. إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن هناك بعض العقاقير التى يكون لها تأثير على مستوى اتزان الزنك بالجسم خاصة تلك المحتوية على مواد مخلبية للمعادن وبعض المضادات الحيوية مثل البنسيلين والأيزونيازيد (isoniazid).

٧-٣- الدلائل البيولوجية الخاصة بعدم الاتزان الطبيعى للزنك

إن مستوى الزنك فى البلازما فى الحالة الطبيعية يتراوح ما بين ٨٥ إلى ١١٠ ميكروجرام/ لتر وبالتالى، فإذا انخفض المستوى إلى ما بين ٤٠ إلى ٦٠ ميكروجرام/ لتر فإن ذلك يبدأ عنده أعراض نقص الزنك ومن ثم تبدأ ظهور زيادة فى مستوى بروتين الجلوبيولين بيتا-٢ (β_2-globulin) بالسيرم وانخفاض فى مستوى بروتين الجلوبيولين من النوع ألفا (α-

globulin). أيضاً يحدث انخفاض فى مستوى إخراج الزنك بالبول إلى مدى يتراوح ما بين ٣٠٠ إلى أقل من ١٠٠ ميكروجرام/ يوم.

٤-٧ - سمية الزنك

لوحظ أن التسمم بالزنك يكون نتيجة تناوله بإفراط وهذا بالطبع يكون فى الحالات الشاذة. وعموماً، فإذا حدثت تلك الحالات، فإن أعراض التسمم تكون على هيئة شعور بآلام فى الجهاز الهضمى ويصاحب ذلك حالات من الإسهال وذلك بعد التناول لمشروبات فى أوعية مجلفنة. وعموماً، لم يلاحظ حدوث تسمم فى أى من الجهاز الدورى أو الكبد أو الكُلى وذلك فى الأشخاص الذين تناولوا كميات كبيرة من الزنك العنصرى حتى مستوى ١٢ جراماً فى خلال يومين.

وفيما يتعلق بالتعرض المهنى، فإن التعرض لأكاسيد الزنك أثناء عمليات التصنيع، فإن ذلك ينتج عنه ارتفاع درجة الحرارة نتيجة لاستنشاق هذه الأدخنة والإصابة تبدأ بعد مرور ٤ إلى ٨ ساعات من التعرض وتبدأ أعراض التسمم بالعلامات التالية: قشعريرة (Chills) مع ارتفاع فى درجة الحرارة مع غزارة العرق وحالة من الضعف وتستمر الأعراض فقط لمدة ٢٤ إلى ٤٨ ساعة. وفى حقيقة الأمر، فقد وجد أن هذه الأعراض تظهر نتيجة لانسياب مركب البيروجين (Pyrogen) وهو عبارة عن مادة مولدة للحمى تنساب من داخل الخلايا التى قد انحلت نتيجة لتأثرها بالزنك.

وفى الدراسات على حيوانات التجارب (خنازير غينيا)، وجد أن الرئة قد تقلصت وحدث تناقص فى قدرتها على طرد غاز ثانى أكسيد الكربون وذلك بعد التعرض لأكسيد الزنك لمدة ٣ ساعات يومياً لمدة ٦ أيام لتركيز قدره ٥ مليجرام/ م٣ وقد تبع ذلك حدوث تسرب للمحتويات الخلوية بالحويصلات الهوائية مع زيادة فى سُمك الأنسجة البينية الرئوية. وأخيراً، فقد وجد أن أملاح الزنك غير قادرة على إحداث أية تأثيرات سرطانية (Furst, 1981).

سادساً: معادن احدثت تسمماً نتيجة لاستخدامها فى العلاج الطبى

تلك المجموعة من المعادن تشمل الألومينيوم – البيزموث – الذهب – الليثيوم والبلاتين. فمنذ فترة زمنية ليست بالقليلة تم اكتشاف إمكانية العلاج لعديد من أمراض الإنسان باستخدام المعادن. فعلى سبيل المثال، وجد أن أملاح الذهب كانت وما زالت تستخدم وبشكل مفيد فى علاج مرض الروماتيزم (rheumatism). كذلك، فقد وجد أن مركبات البيزموث العضوية تستخدم لعلاج أمراض اضطرابات الجهاز الهضمى، أما الليثيوم، فأصبح يستخدم فى علاج حالات الاكتئاب.

بالنسبة للألومينيوم، فإن التأثيرات السامة الناتجة عنه لم تكن نتيجة لاستخدامه كدواء مضاد للحموضة إلا أن تلك الأضرار كانت ناشئة عن تراكمه فى العظام ومن ثم تتضح تأثيراته السامة على الجهاز العصبى فى المرضى الذين يعانون من أمراض الفشل الكلوى المزمن كما أن أحدث ما تم التوصل إليه من حيث التأثيرات السامة للألومينيوم على الجهاز العصبى هو علاقته بأمراض فقدان الذاكرة المصاحب بالخبل والعته أو ما يعرف بمرض الزيهايمر ديمينتيا (Alzheimer dementia). وفيما يتعلق بالبلاتين، فإن ذلك المعدن قد جذب الانتباه من حيث قدرته على أنه مادة مضادة للأورام.

١ – الألومينيوم Aluminium

وهو من العناصر الموجودة بجميع المكونات البيئية، ومن أحد مصادره الضارة هى الأمطار الحمضية التى تعمل على زيادة وجوده بالأنظمة البيئية البيولوجية، الأمر الذى نتج عنه تأثيرات ضارة على العديد من أنواع الأسماك والنباتات.

١-١- الأيض الحيوى للألومينيوم

أمكن حساب الجرعة المسموح بتناولها يومياً من الألومينيوم وكانت تتراوح ما بين ٩ إلى ٣٦ مليجرام/ يوم بمتوسط ٢٠ مليجرام. وقد لوحظ أن جسم الإنسان يعمل على الحفاظ على صورة اتزان الألومينيوم بين أنسجته فيما بين الجرعة التى يتعرض لها وبين محتواه. ولذلك، نجد أن امتصاص الجسم للألومينيوم قليل، ولذلك، فإن تناول أكثر من ١٠٠٠

مليجرام/ يوم، فإن ذلك يظهر معه بداية حدوث التراكم بالجسم. من جهة أخرى، فقد وجد أن أكبر التركيزات من الألومينيوم قد تركزت فى كل من العظام والرئة، أما بالنسبة للدم، فإن الألومينيوم لا يتراكم به بمستويات كبيرة.

إضافة إلى ما سبق، فقد وجد أن مركبات الألومينيوم لها تأثيراتها على طبيعة الامتصاص لمعادن أخرى. فعلى سبيل المثال، وجد أن الألومينيوم يثبط من امتصاص الفلوريد ويقلل من امتصاص مركبات الكالسيوم والحديد وكذلك يقلل من امتصاص الكوليسترول وذلك عن طريق تكوينه لمعقد يسمى ألومينيوم-بكتين وهو معقد يربط الدهون بالألياف النباتية غير القابلة للهضم (Nagyvary and Bradbury, 1977). كذلك لوحظ أن الألومينيوم قد يعمل على إحداث تغيرات فى حركية الجهاز الهضمى وذلك عن طريق تثبيطه للأسيتيل كولين المسئول عن الانقباضات وهذا يفسر سبب حالات الإمساك الناتجة عن استخدام الأدوية المضادة للحموضة المحتوية على الألومينيوم.

١-٢- الدراسات التجريبية لسمية الألومينيوم

وجد أن للألومينيوم العديد من التأثيرات المختلفة وذلك اعتماداً على نوع الحيوان التجريبى وطبيعة حياته. فعلى سبيل المثال، وجد أن تركيز الألومينيوم فى مخ الثدييات يتراوح مابين ١ – ٢ ميكروجرام/ جرام. ولذلك، فإذا تم استخدام حيوانات حساسة للألومينيوم مثل القطط والأرانب وتم حقن الألومينيوم بهم ليصل التركيز فى المخ إلى ٤ ميكروجرام/ جرام، فإن ذلك ينشأ عنه الأعراض التالية: صعوبة تعلم الحيوان مع ضعف لذاكرته – ضعف فى الوظائف الحركية – ارتعاشات مع عدم انتظام وتوافق فى الحركات الإرادية – حالة من الضعف العام مصحوبة بحالة من التخلج (ataxia) – ظهور نوبات مَرضية تنتهى بالموت فى خلال ٣ إلى ٤ أسابيع من التعرض الأول. أما الحيوانات التى عوملت بجرعات أقل، فإنها تستمر فى البقاء حية لفترة أطول ولكن لا يتم شفاؤها (De Boni *et al.*, 1976).

من جهة أخرى، فإن من أهم التغيرات المَرضية التى يحدثها الألومينيوم هو حدوث تراكم للألياف العصبية المتشابكة [Neurofibrillary tangles (NFTs)] بداخل أجسام

الخلايا العصبية والمحاور العصبية والتفرعات الشجيرية للعديد من الخلايا العصبية بالعديد من مناطق المخ وهذا مما يتبعه فقدان لمناطق الاشتباك العصبى وضمور للتفرعات الشجيرية. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن هذه الأعراض لا تظهر على الفئران بينما فى القرود فلا تظهر إلا بعد مرور عام من متابعة المعاملة.

وعموماً، فإن تلك الأعراض والتغيرات على الجهاز العصبى لوحظ أنها تتواجد على الأعصاب الطويلة الموجودة بالمخ والقشرة المخية. أيضاً، فقد وجد أن الألومينيوم يتفاعل مع الكروماتين العصبى وكذلك مع الحمض النووى (DNA) وهذا مما يتبعه نقصان فى معدل تخليق ذلك الحمض النووى كما وجد أن الألومينيوم يسبب انخفاض فى نشاط إنزيم (RNA polymerase). أيضاً، فقد وجد أن الألومينيوم يتنافس مع أو يغير من العمليات الأيضية للكالسيوم بالعديد من أعضاء الجسم بما فى ذلك المخ حيث لوحظ زيادة فى مستوى الكالسيوم بالمخ بعد التعرض. وفى الحقيقة، فإن ميكانيكية ذلك الضرر تنتج من ارتباط الألومينيوم بالمعقد كالموديولين (Calmodulin) مما يسبب له تغيرات لذلك المعقد، الأمر الذى يؤثر على طبيعة وظيفة ذلك المعقد فى تنظيم الكالسيوم (Birchall and Chappell, 1988).

وفيما يتعلق بأعراض أمراض العته والخبل فيالإنسان، فقد تبين أن تلك الأعراض تتركز فى المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوى المزمن ومن ثم يتعرضون بصفة مستمرة للغسيل الكلوى ومن ثم، فإنه أثناء عملية الغسيل الكلوى وإحداث الديلزة للدم، فإن هؤلاء المرضى كانوا قديماً يتناولون أدوية تحتوى على هيدروكسيد الألومينيوم أو أن يكون الألومينيوم ناتجاً من وجوده بسائل الديلزة، الأمر الذى أدى إلى إصابتهم بأعراض العته والخبل والتى من ضمنها صعوبة وفشل التحدث يتبعها حالة من الجنون والتقلصات والارتعاشات العضلية وذلك بعد مرور ٣-٧ أعوام من الديلزة لدمائهم حيث قد تبين ارتفاع مستوى الألومينيوم فى المخ وأنسجة العظام وكذلك العضلات. وعموماً، فقد أمكن تقليل تلك الأعراض من خلال استخدام مواد مخلبية للألومينيوم مثل (Disferrioxamine) (Wills and Savory, 1983).

أما بالنسبة للأشخاص المصابين بمرض الزيهايمر، فقد تبين ارتفاع نسبة الألومينيوم

وتراكمه بالمخ ومن ثم تأثيره الضار على الألياف العصبية واشتباكاتها بالأنسجة المخية. وهذا فى مجمله قد اتضح أنه يحدث للعديد من الأشخاص الذين يتعرضون للألومينيوم سواءً من خلال المناطق التى يعيشون بها هؤلاء الأشخاص ومن ثم يصل الألومينيوم إليهم من خلال مياه الشرب أو عن طريق الاستنشاق لغبار الألومينيوم بالمناطق البركانية أو من خلال التعرض المهنى له بالمصانع التى تعتمد على استخدامها لهذا المعدن.

٢ ـ البيزموث BISMUTH

إن لمعدن البيزموث تاريخ طويل من حيث استخداماته الطبية من حيث دخوله فى تركيب العديد من العقاقير المستخدمة فى علاج العديد من الأمراض على المستوى الأوروبى وأمريكا الشمالية. وعموماً، فإن الصورة التى يتم استخدامه عليها هى صورة الأملاح سواءً كانت أملاح عضوية أو غير عضوية إلا أن ذلك يعتمد على طبيعة تخصص كل منهما فى المعاملة والعلاج. وعلى أية حال، فإن استخداماته الطبية الأساسية تنقسم إلى ثلاث حالات:

١- كدواء لعلاج مرض الزهرى (Antisyphilitis) حيث يتم حقن أملاحه فى صورة معلقات زيتية.

٢- كريم موضعى كمادة قابضة.

٣- كدواء مضاد للحموضة ومضاد للعفونة (Antiseptic) ومضاد لحالات الإسهال خاصة الصورة ثلاثية التكافؤ وغير القابلة للذوبان فى الماء ولذلك فقد يستخدم ذلك المعدن فى صناعة مستحضرات التجميل (Cosmetics).

أيضاً، فهناك استخدامات إضافية لعلاج أمراض أخرى مثل الملاريا (*Plasmodium vivax*) حيث يتم الحقن العضلى لمركب (Bismuth sodium thioglycollate) وهو ملح قابل للذوبان فى الماء. أيضاً، فإن صورة الملح خماسية التكافؤ (Bismuth glycolyarsanilate) يتم استخدامها لعلاج حالات الإصابة بالأميبا (Fowler and Vouk, 1986). وحديثاً، فقد لوحظ انخفاض معدل استخدامات الأدوية المحتوية على البيزموث وذلك لظهور أدوية أخرى بديلة وحديثة والسبب فى ذلك يرجع إلى ظهور بعض الحالات

المرضية منذ السبعينات والناتجة من استخدام أدوية البيزموث خاصة فى فرنسا وأستراليا. تلك الحالات المرضية كانت تعانى من انسداد فى فتحة الشرج وقد تم علاجها جراحياً بعمل فتحة شرجية بديلة بالقولون. وفى الحقيقة، فإن تلك الحالات المرضية قد نتجت عن استخدام الأدوية التى يدخل فيها البيزموث مثل (Bismuth subnitrate) وأيضاً (Tripotassium-dicitrate-bismuthate) المستخدمة لعلاج حالات الإمساك ورائحة البراز. ومن أعراض الحالات المرضية الناتجة عن استخدام المركبات السابقة هى حالات من التشوش العقلى والارتعاش العضلى والاختلال فى معدل المشى والتهاب المفاصل. وعلى أية حال، فإن حالات الشفاء سريعة بمجرد التوقف عن تناول مثل تلك الأدوية، أما إذا استمر تناول هذه العقاقير، فقد ينتهى الأمر بالموت.

وعموماً، فإن متوسط محتوى الدم من البيزموث فى الحالات الطبيعية وجد أنه فى حدود ١ ميكروجرام/ لتر وفيه يتم الارتباط ببروتينات البلازما ذات الوزن الجزيئى الكبير (أكبر من ٥٠,٠٠٠ دالتون). إضافة إلى ما سبق، فقد وجد أن الكُلى من أكثر الأعضاء احتواءً للبيزموث كما وجد أن البيزموث ينتقل من خلال المشيمة ليصل إلى الجنين. وبالنسبة للإخراج، فإن الطريق الرئيسى لإخراجه هو عن طريق البول، إلا أن هناك آثارًا ضئيلة منه وجدت فى اللبن واللعاب.

وبالنسبة لحالات التسمم الحاد، فإن ذلك ينشأ عنه فشل كلوى حاد نتيجة الضرر الذى يحدثه البيزموث للخلايا الطلائية المبطنة للأنابيب الكلوية مع ظهور أجسام غريبة بداخل أنوية الخلايا. هذه الأجسام وجد أنها عبارة عن معقدات بروتينية مرتبطة بالبيزموث (حالات مشابهة بالتسمم بالرصاص). وبالنسبة لحالات التسمم المزمن، فإن ذلك ينشأ عنه العديد من الأعراض المرضية والتى من أهمها: فقدان الشهية – حالات من الضعف – آلام روماتيزمية – إسهال – ارتفاع فى درجة الحرارة – ظهور خط معدنى باللثة – رائحة كريهة أثناء التنفس – إلتهاب باللثة والتهابات جلدية وقد يؤدى الأمر إلى ظهور بروتين فى البول نتيجة للأمراض الكلوية الناتجة عن البيزموث.

٢-١ - علاج التسمم

وجد أن العلاج بالمركبات المخلبية مثل [Dimercaprol (BAL)] قد تساعد إلى حد كبير فى إزالة البيزموث من الأطفال ذوى التسمم الحاد (Arena, 1974).

٣ ـ الجاليوم GALLIUM

وهو من المعادن ذات الأهمية الخاصة بسبب استخداماته بصورته المشعة (Radiogallium) والتى يتم استخدامها كأداة تشخيصية لتحديد أماكن الضرر بالعظم. وعموماً، فإن الجاليوم يتم الحصول عليه كناتج ثانوى من عمليات التكرير والتنقية لمعادن أخرى مثل النحاس والزنك والرصاص والألومينيوم. والجاليوم يستخدم أساساً فى صناعة الترمومترات ذات درجات الحرارة المرتفعة كما يستخدم كمادة بديلة للزئبق فى صناعة بعض أنواع المصابيح كما يستخدم فى سباكة وخلط المعادن وأيضاً يستخدم فى صناعة الأجزاء المانعة للتسرب فى أجهزة التفريغ.

٣-١ التخلص

يتم امتصاص الجاليوم بكميات ضئيلة من خلال الجهاز الهضمى ومع ذلك، فهو يتراكم بتركيز أقل من ١ جزء فى المليون بالعظام وقد يتواجد بتركيزات كبيرة نسبياً بكل من الكبد والكُلى والطحال بينما إخراجه يتم أساساً عن طريق البول (Hayes, 1988).

٣-٢ - سمية الجاليوم

إذا تم تناول مركب زرنيخيت الجاليوم، تظهر حالة التسمم بالزرنيخ. وعموماً، لم تظهر حالات تسمم بالجاليوم نتيجة التعرض المهنى له، إلا أن التعرض له من خلال العلاج الإشعاعى قد ينتج عنه بعض التأثيرات المعاكسة مثل حالات خفيفة من التهابات الجلد واضطرابات الجهاز الهضمى كما قد يحدث انخفاض فى كمية النخاع العظمى نظراً للنشاط الإشعاعى. أيضاً، فقد تبين من خلال الدراسات التجريبية على الحيوانات أن للجاليوم تأثيراً ساماً على الاتصالات العضلية العصبية بالشكل الذى ينتج عنه أضراراً للكُلى. أيضاً، فقد ظهر على الفئران مرض الخوف الضوئى (Photophobia) وحدوث حالات من العمى

والشلل. أما بالنسبة للأضرار الكلوية، فتظهر حالات موت موضعى (تنكرز Necrosis) بالخلايا المبطنة للأنابيب الكلوية وبزيادة الجرعة، تحدث ترسبات بالكُلى بكل من الجاليوم والكالسيوم والفوسفات (Newman *et al.*, 1979).

٤ ـ الذهب GOLD

لقد أثبتت الأبحاث أن معدن الذهب منتشر بشكل كبير ولكن بكميات ضئيلة حيث يتواجد فى صورة معدن حر فى عروق الكوارتز أو بداخل الحصى الطميى المترسب (Alluvial gravel). أيضاً، وجد أن مياه البحار تحتوى على كميات تتراوح ما بين ٣ – ٤ مليجرام/ طن كما أن بعض الأغذية تحتوى على كميات ضئيلة من الذهب تتراوح ما بين ٠,٠٣ – ١ مليجرام/ ١٠٠ جرام غذاء.

من جهة أخرى، فإن استخدامات الذهب وجد أنها ذات إنتشار واسع بسبب صفاته كمعدن من حيث توصيله للكهرباء والحرارة هذا بالإضافة إلى استخداماته فى صناعة الإكسسوارات والحُلى الخاصة بالسيدات. وبالنسبة لاستخداماته الطبية، فهى محدودة ومقتصرة إلى حد ما على حالات مَرَضية معينة مثل علاج حالات الروماتويد وإلتهاب المفاصل وبعض الأمراض الجلدية النادرة مثل مرض الذئبة القرصى (Discoid lupus).

٤-١ – التخلص

وجد أن أملاح الذهب ضئيلة الامتصاص من خلال الجهاز الهضمى، ولذلك، فإن إخراجه عن طريق البول والبراز يكون بكميات تتراوح ما بين ٠,١ إلى ١ مليجرام/ يوم على التوالى، إلا أن ذلك يعتمد على صورة الملح. بمعنى أن الملح المحتوى على الذهب والقابل للذوبان فى الماء فيتم إخراجه من خلال البول أما الملح غير القابل للذوبان فيتم إخراجه عن طريق البراز. وعموماً، فإن فترة نصف العمر البيولوجى للذهب وجد أنها طويلة نسبياً، حيث تم الكشف عن كميات من الذهب بالدم وذلك بعد مرور ١٠ شهور من إيقاف المعاملة.

ومن الآثار الجانبية الناتجة عن إستخدام الأدوية المحتوية على الذهب، نجد الإصابة

بالالتهابات الجلدية المصحوبة بالتهابات الفم (Stomatitis). أما فيما يتعلق باستخدام الأملاح العضوية للذهب فى علاج أمراض الروماتويد والتهاب المفاصل، فإن ذلك ينتج عنه ظهور البروتين فى البول وأعراض مَرَضية فى الكُلى ناتجة عن تفاعلات للجهاز المناعى تتمثل فى تكوين حويصلات يتم ترسيبها بالأغشية القاعدية، الأمر الذى يؤدى إلى ظهور حالات مَرَضية على مستوى الجهاز المناعى تتمثل فى إنتاج أجسام مناعية نتيجة لترسبات المعقدات البروتينية المرتبطة بالذهب والتى ترسبت فى الأنسجة الطلائية الموجودة بالكُلى.

هناك نظرية أخرى تفترض أن تكوين الأجسام المناعية يتم نتيجة الضرر الحادث فى اللفائف الإنبوبية الكلوية خاصة والمتعلقة بالميتوكوندريا والمسئولة عن إنتاج المعقدات المناعية الناتجة عن الترسبات الناتجة من المعقدات البروتينية المحتوية على الذهب (Voil *et al.*, 1977). وبصفة عامة، فقد تبين أن الذهب يتراكم فى بعض العضيات الخلوية مثل الميتوكوندريا والليسوسومات خاصة بالخلايا المحددة للتراكيب الأنبوبية وكذلك بالخلايا الطلائية بالتراكيب المكببة بالكُلى (Stuve and Galle, 1970; Ainsworth *et al.*, 1981).

٥ ـ الليثيوم LITHIUM

لوحظ أن مركب كربونات الليثيوم تستخدم بشكل فعال فى علاج حالات الاكتئاب ولكن بشكل ينبغى معه الحذر حتى لا يتم الإفراط بهذا العلاج حتى لا يؤدى إلى حدوث حالات تسمم. والليثيوم لوحظ أنه يتواجد بالعديد من الأنسجة النباتية والحيوانية، وقد أمكن تقدير الجرعة المأخوذة منه يومياً بحوالى ٢ مليجرام وهى التى يمكن امتصاصها من خلال الجهاز الهضمى. من جهة أخرى، فإن مستوى الليثيوم فى بلازما الدم وجد أنه ما يقرب من ١٧ ميكروجرام/ لتر وكرات الدم الحمراء بها كمية أقل مما هو موجود بالبلازما، بينما الجزء الأكبر من الليثيوم وجد أنه يتواجد بداخل الخلايا.

وفيما يتعلق بإخراج الليثيوم، فإنه يتم من خلال البول والبراز. وفيما يتعلق بطبيعة توزيع الليثيوم بين أجزاء الجسم، فقد وجد أن الليثيوم مشابهاً للصوديوم بل ربما قد يحدث نوع من التنافس بينه وبين الصوديوم عند أماكن معينة مثل ما يحدث من إعادة الامتصاص عند اللفائف الكلوية. أما عن استخدامات الليثيوم فهى عديدة ومتنوعة، فعلى سبيل المثال،

قد يستخدم فى المجال الصناعى خاصة عند خلط المعادن – كمادة مُحَفِّزة – كمادة مشحمة – فى صناعة الأنابيب الإلكترونية وذلك من خلال استخدام هيدريد الليثيوم لإنتاج الهيدروجين – فى صناعة السيراميك وفى تفاعلات التخليق الكيميائى.

٥-١ - سمية الليثيوم

بغض النظر عن هيدريد الليثيوم، فإن باقى أنواع أملاح الليثيوم ليس لها أى نوع من التأثيرات السامة. أما بالنسبة لهيدريد الليثيوم، فقد لوحظ أنه مادة تسبب تآكلاً بل وقد تُحدث حروق للجلد بسبب ما تكونه من شقوق هيدروكسيدية (Cox and Singer, 1981). إضافة إلى ذلك، فقد لوحظ أن الإستمرار الطويل فى العلاج بكربونات الليثيوم قد ينتج عنها تفاعلات سامة نادرة تشمل تغيرات عصبية عضلية مثل التخلج والإرتعاشات والتهيج العضلى. أيضاً فقد تحدث تغيرات على مستوى الجهاز العصبى مثل حدوث نوبات من فقدان الوعى أو الذاكرة (Blackout spells) – نوبات من الصرع (epileptic seizures) – حدوث تغير فى طريقة لفظ الحروف بشكل غير واضح (Slurred speech) – زيادة الإحساس بالعطش وقد تتدهور الحالة لتصل إلى غيبوبة. أيضاً، فقد تحدث تغيرات بالأوعية القلبية وتشمل عدم إنتظام ضربات القلب – زيادة الضغط – تغيرات بالجهاز الهضمى – فقدان الشهوة للطعام – غثيان وقىء – حدوث أضرار كلوية وتشمل ظهور الألبيومين فى البول (Albuminuria) وظهور الجليكوجين فى البول (Glycosuria) أو ما يعرف بإسم تعسلن البول.

وعموماً، فإن كل التغيرات السابقة وجد أنها تظهر عندما يكون مستوى الليثيوم فى السيرم قد إزدادت عن ١,٥ مليمكافىء/ لتر (1.5 mEq/liter). وبالنسبة لحالات التسمم المزمن، فإن ذلك قد نتج عنه أعراض متعلقة بالغدة النكافية (Davis and Fann, 1971). أيضاً، فقد أثبتت الدراسات أن الليثيوم قد يؤثر على الأجنة كما أنه يسبب أضراراً للمواليد التى ترضع لبن من أمهات سبق معاملتها بذلك المعدن (Gralla and McIlhenny, 1972).

٥-٢ - علاج التسمم

أثبتت التجارب أن من أنسب طرق العلاج لحالات التسمم هو استخدام أدوية مدرة

للبول (Diuretic) وذلك بهدف خفض مستويات الليثيوم بالدم وذلك بتناول مركب أسيتازولاميد (Acetazolamide) مع مركب فيوريسيمايد (furosemide) لكن مع ملاحظة أنه يجب تناول كميات كبيرة من الماء والأملاح لتعويض ما يفقده الجسم (Steele, 1977).

٦ـ البلاتين Platinum

إن البلاتين على صورته المعدنية وجد أنه غير ضار إلا أنه قد يسبب حساسية الجلد للأشخاص ذوى الحساسية تجاه ذلك المعدن خاصة بالمناطق ما بين الأصابع. أما التعرض لغبار البلاتين، فقد ينتج عن ذلك أعراض مرضية متعلقة بالجهاز التنفسى والتى تشمل سعالاً شديداً (كحة) وهيجاناً بالصدر وقصر التنفس وإصدار صوت صفارة أثناء التنفس (Wheezing)، ولذلك، فإن الأعراض المرضية التى تظهر على هيئة حساسية بالجلد والجهاز التنفسى قد أُطلق عليها إسم (Platinosis) وهى عبارة عن مجموعة من الأعراض المرضية التى يُصاب بها الأشخاص الذين يتعرضون مهنياً للمركبات البلاتينية خاصة القابلة للذوبان مثل مادة صوديوم كلوروبلاتينات (Sodium Chloroplatinate). أيضاً، فقد ظهرت حالات مرضية على الأشخاص الذين يتعاملون مع البلاتين أثناء ستخدامه فى صناعة المجوهرات.

وعلى أية حال، فإن معقدات الأمـلاح المحـتوية على البـلاتين يمكن اعتبارها على أنها مواد مسببة للحساسية خاصة أملاح الأمونيوم وذلك مثل مادة (Ammonium hexachloroplatinate) وأيضاً حامض البلاتينيك سداسى الكلور (hexachloroplatinic acid). وفيما يبدو أن الحساسية تنشأ أساساً من حيث عدد ذرات الكلور الموجودة بالجزىء إلا أن هناك مركبات بلاتينية أخرى لا تحتوى على الكلور ومع ذلك فقد لوحظ أنها مركبات مسببة للحساسية.

ومن حيث أهمية ذلك المعدن، فقد عُرف من زمن بعيد أن هذا المعدن يمكن استخدامه كمادة مضادة للأورام خاصة المعقدات المتعادلة للبلاتين مثـل (*Cis*-platin) (Kazantzis, 1981). فقد لوحظ أن ذلك المشابه له القدرة على إيقاف الانقسام الخلوى بل ويمتد فعله ليكون مضاداً للبكتريا. إضافة إلى ذلك، فقد تبين أن مثل هذه المركبات البلاتينية تستطيع أن

تتفاعل بصفة متخصصة مع بعض الأهداف الكيميائية الخاصة بالبروتين مثل الروابط ثنائية الكبريت والمجاميع التى تنتهى بشق الأمونيا وكذلك بالمجاميع الفعالة بالأحماض الأمينية وبالمستقبلات الموجودة بالأحماض النووية. إضافة إلى ما سبق، فإن المركبات البلاتينية قد أظهرت نشاطاً من حيث سميتها على الأعصاب المتصلة بالعضلات وكذلك كمواد سامة للكُلى.

وفيما يتعلق بالنشاط المضاد للأورام، فإن ذلك الفعل قد أمكن استخدامه فى علاج حالات السرطان وذلك من خلال المركبات البلاتينية المستخدمة فى ذلك المجال التى تعمل على تثبيط التخليق الحيوى للحمض النووى (DNA) كما تثبط بدرجة أقل تخليق الحمض النووى (RNA) وتخليق البروتين. ذلك التثبيط وجد أنه راجع فى حقيقته إلى تفاعل المعقدات البلاتينية بصورة مباشرة مع المناطق من الحمض النووى (DNA) الغنية بمحتواها من القواعد النيتروجينية الجوانوسين والسيتوسين.

٦-١- التأثيرات الطفرية والمسرطنة لمعقدات البلاتين

لقد تم استخدام المشابه (*Cis*-platin) فى المجال الطبى لعلاج بعض حالات من سرطان الرأس والرقبة وأيضاً لعلاج الأورام الخبيثة بالخصيات والمبايض. وفى حقيقة الأمر، فإن مقدرة ذلك المشابه فى علاج تلك الحالات ترجع إلى مقدرته على كونه مركب مُطَفِّر بصورة قوية وذلك من خلال ما يكونه من روابط تقاطعية فيما بين مكونات جزىء الحمض النووى (DNA). إضافة إلى ذلك، فهو يسبب إنحرافات كروموسومية (Chromosome aberration) بالإضافة إلى حدوث تبادلات فيما بين الكروموسومات الأشقة (Sister Chromosome Exchanges). وعلى الرغم من ذلك، فلم تظهر أية تقارير تشير إلى أن هناك أية إحتمالية لظهور حالات السرطان نتيجة التعرض المهنى للمركبات البلاتينية.

٦-٢- السمية الكُلوية

أثبتت الدراسات أن مركب (*Cis*-Platin) له تأثير سام على الكُلى حيث يسبب أضراراً بالخلايا المحددة للأنابيب الكلوية القريبة والبعيدة (Madias and Harrington, 1978) كما يسبب ضمور للوحدات النفريدية (Choie *et al*., 1981). وعموماً، فقد وجد أن ٩٠ ٪

من الجرعة المعطاة من مركب (*Cis*-Platin) قد ارتبطت بشدة ببروتينات البلازما أما الجزء غير المرتبط فيتم ترشيحه. لذلك، فقد تبين أن البلاتين يتركز بالكُلى والكبد والطحال ومع ذلك، فقد أمكن حساب فترة نصف العمر للبلاتين وقدرت بحوالى يومان إلى ثلاثة أيام.

سابعاً: معادن سامة ولكن بجرعات كبيرة

١ ـ الانتيمونيا Antimony

إن الأنتيمونيا قد تكون ثلاثية أو خماسية التكافؤ، وعموماً، فإن ذلك المعدن ينتمى إلى نفس مجموعة الزرنيخ من حيث الوضع بالجدول الدورى للعناصر. من جهة أخرى، فنجد أن الأيض الحيوى للأنتيمونيا يتشابه إلى حد كبير لما يحدث للزرنيخ. وعموماً، فإن الأنتيمونيا بطيئ الامتصاص من الجهاز الهضمى ولذلك، فإن العديد من مركبات الأنتيمونيا تعتبر مثيرة ومهيجة للجهاز الهضمى. فعلى سبيل المثال، تم استخدام طرطرات الأنتيمونيوم كدواء مقيئ. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن الصورة ثلاثية التكافؤ للأنتيمونيا تتركز بكرات الدم الحمراء والكبد بينما الصورة خماسية التكافؤ غالباً ما تتواجد بالبلازما وكلا الصورتين يتم إخراجهما من البراز والبول إلا أن الصورة ثلاثية التكافؤ يتم إخراجها بصورة أكبر من خلال البول بينما الأنتيمونيا خماسية التكافؤ يتم إخراجها من خلال البراز.

وعموماً، فإن الأنتيمونيا قد تم اعتباره مادة ملوثة للهواء نتيجة انبعاثها من المناطق الصناعية إلا أن التعرض لجمهور التعداد من السكان عادة ما يكون من خلال الغذاء. إضافة إلى ذلك، فإن الأنتيمونيا تتواجد فى خلائط المعادن ويتم استخدامه فى إنتاج المواد الكيميائية المضادة للحرائق والسيراميك والأدوات الزجاجية والصبغات. أيضاً، فقد أمكن استخدام الأنتيمونيا فى المجال الطبى كمادة مضادة للطفيليات. وعلى أية حال، فإن التسمم بالأنتيمونيا لا يحدث إلا نتيجة للحوادث العرضية وعادة ما يكون تسمماً حاداً ينتج عنه أعراض مرضية متعلقة بالجهاز الهضمى والتى تشمل القيء والإسهال.

أما عن التعرض المهنى لمركبات الأنتيمونيا، فغالباً ما يكون تعرضاً لغبار هذه المركبات بصورها المختلفة سواءً ثلاثية أو خماسية التكافؤ أو الأكاسيد ثلاثية الكبريتيد. وعموماً، فإن جميع هذه الصور تحدث تأثيرات مرضية على هيئة إلتهابات بالأنف (rhinitis) واستسقاء

بالرئة والتهابات بالبلعوم والقصبة الهوائية والتهابات بالشُعب الهوائية وأمراض رئوية خاصة انتفاخ الرئة (emphysema) وهذا بالطبع اتضح أنه ناتج عن تراكم الأنتيمونيا بالنسيج الرئوى (Elinder and Friberg, 1986). أيضاً، فقد يتسبب الأنتيمونيا فى ظهور طفح جلدى مؤقت يُعرف باسم بقع الأنتيمونيا (Antimony Spots) وذلك على العاملين فى الصناعات التى تستخدم ذلك المعدن. أيضاً، فقد يتسبب الأنتيمونيا فى تكوين غاز سام عديم الرائحة يُسمى باسم ستايبين [Stibine (H_3Sb)] والذى يشابه الأرسين من حيث إحداثه لتحلل كرات الدم الحمراء.

٢ ـ الباريوم Barium

لقد تم استخدام معدن الباريوم فى العديد من سبائك المعادن المختلفة وكذلك فى العديد من المنتجات الصناعية مثل الدهانات – الصابون – الورق – المطاط – السيراميك والزجاج. إضافة إلى ما سبق، فقد أمكن استخدام مادة فلوروسيليكات الباريوم (Barium fluorosilicate) وكذلك ملح الكربونات لذلك المركب كمبيدات حشرية. أيضاً، فإن كبريتات الباريوم (Barium sulfate) وهو مركب غير قابل للذوبان قد أمكن استخدامه فى المساعدة بالتشخيص بآشعة إكس (X).

من جهة أخرى، فإن الباريوم معدن متوفر نسبياً فى الطبيعة كما أنه يتواجد فى أنسجة النبات والحيوان حيث تم إثبات أن النبات له القدرة على تراكم الباريوم من التربة. ولقد تبين أن البندق البرازيلى يحتوى على أعلى نسبة باريوم حيث وصل محتواه إلى ما بين ٣٠٠٠ إلى ٤٠٠٠ جزء فى المليون كما قد تحتوى بعض أنواع المياه على الباريوم.

ومن حيث سمية الباريوم، فإن سمية ذلك المعدن تعتمد على مدى ذوبانية مركباته. بمعنى آخر، فإن المركبات الذائبة من الباريوم يتم امتصاصها بينما جزء صغير منها يتراكم فى العظام كما أن جزءاً ضئيلاً قد يتواجد فى الرئة (١ جزء فى المليون) بينما كل من الكُلى والطحال و العضلات والقلب والمخ والكبد يحتوى كل منهم على تركيزات تصل إلى مدى يتراوح ما بين ٠,٠٣ إلى ٠,١ جزء فى المليون. وبالنسبة للإخراج، فإن جزءاً من الباريوم يتم إخراجه بالبول بينما جزء آخر يُعاد امتصاصه بالأنابيب الكلوية ومن ثم، فإن المسلك

الرئيسى للإخراج هو البراز.

وعلى أية حال، فمن غير الطبيعى حدوث تسمم بالباريوم إلا أنه قد تحدث حالة ترسب للباريوم فى الرئة (Baritosis) وذلك نتيجة لاستنشاق غبار كبريتات الباريوم وكربونات الباريوم. وتلك الحالة عادة ما تكون عكسية ويتم الشفاء منها بمجرد إيقاف التعرض. أما الحوادث العرضية التى تنتج عن ابتلاع أملاح الباريوم الذائبة، فإن ذلك قد يؤدى إلى الإصابة بأمراض الجهاز الهضمى والشلل العضلى هبوط فى معدل النبض وتليف بالبطين. وبصفة عامة، فقد تبين أن التسمم الحاد بالباريوم ينشأ عنه نقصان فى عنصر البوتاسيوم، بناءً على ذلك، فقد لوحظ أن علاج حالات التسمم من خلال إجراء حقن وريدى بالبوتاسيوم قد تفيد فى شفاء هذه الحالات (Reeves, 1986).

٣ ـ الإنديوم Indium

إن الإنديوم من المعادن النادرة التى تتعلق سميتها بطبيعة ستخداماتها والتى تتركز فى عمل سبائك المعادن واللحامات. أيضاً، فقد يتم استخدام ذلك المعدن فى الصناعات الإكترونية لإنتاج أشباه الموصلات وكذلك لصناعة الخلايا الضوئية وهذا ما قد ينتج عنه تعرض العاملين لذلك المعدن. وحديثاً، فقد أمكن استخدام الإنديوم فى المجال الطبى وعلاج الأورام.

وعموماً، فإن الإنديوم قليل الامتصاص من خلال الجهاز الهضمى ولذلك يتم إخراجه بالبول والبراز. أما عن توزيعه فيما بين أنسجة الجسم، فقد وجد أنه متساوى نسبياً إلا أن كل من الكُلى و الكبد والعظم والطحال هي الأعضاء التى وجد فيها تركيزات أعلى نسبياً. وعلى أية حال، فلم يُشار فى أى تقرير عن حدوث حالات تسمم للإنسان بذلك المعدن. أما من خلال الدراسات التجريبية، فإن سمية الإنديوم تتعلق بالصورة الكيميائية الموجود عليها والتى حدث لها التعرض. بمعنى آخر، فقد تبين أنه عندما تم إعطاء كلوريد الإنديوم من خلال الحقن الوريدى للجرذان، فقد أدى ذلك إلى حدوث سمية كلوية وموت موضعى (تنكرز Necrosis) بالكبد. ذلك التأثير وجد أنه مصاحب بحدوث زيادة فى نشاط النظام الإنزيميالميكروسومى (سيتوكروم ب ٤٥٠ – Cytochrome P-450) وفى نفس

الوقت انخفاض نشاط إنزيمات تخليق الهيموجلوبين (Woods *et al.*, 1979).

٤ ـ الماغنسيوم Magnesium

إن الماغنسيوم يُستخدم فى صناعة السبائك خفيفة الوزن وذلك كما هـو الحال فى الموصلات الكهربائية وأدوات الاحتراق. إضافة إلى ذلك، فإن الماغنسيوم عبـارة عن عنصر غذائى أساسى والذى ينتج عن نقصه إثارة للأعصاب العضلية وتكلس (Calcification) وكذلك حدوث أضرار قلبية وكلوية والتى فى مجملها يمكـن إيقافها بمجرد وجود هذا العنصر فى الغذاء. وفى الحيوانات، فإن نقص الماغنسـيوم ينتـج عنه مرض يسمى بدوار الماشـية بينما فى العجول فإنها تصاب بمرض التكزز (Magnesium Tetany) والسبب فى ذلك هو أن الماغنسيوم يدخل كعامل مساعد فى وظيفة العديد من الإنزيمات.

وفى المجال الطبى، فإن كلاً من صور السترات والأكاسيد والكبريتات والهيدروكسيد وكربونات الماغنسيوم يتم إستخدامها بشكل كبير كأدوية مضادة للحموضة وأدوية ملينة. وبالنسبة لصورة الهيدروكسيد أو ما يُطلق عليه اسم الماغنسيا، فهو يعتبر من أشهر المواد الترياقية (مضادات التسمم) على المستوى العالمى أما صورة الكبريتات، فهى تستخدم كعلاج موضعى لتخفيف الالتهابات. أيضاً، فقد تستخدم كبريتات الماغنسيوم فى علاج نوبات التشنج التى تصيب السيدات الحوامل وكذلك لعلاج الالتهابات الحادة للكُلى (Acute nephritis). علاوة على ذلك، فإن عقار ستروسيد الماغنسيوم يستخدم بكفاءة لإذابة بلّورات الأوكسالات التى تكون بالكُلى ومن ثم يوصى بها الأطباء كعلاج لتقليل مستوى الأوكسالات فى الأشخاص الذين يعانون من زيادة ترسبات أملاح الأوكسالات بالكُلى.

وبالنسبة لمحتوى الأغذية من الماغنسيوم، فقد وجد أن البندق والنجيليات والأغذية البحرية واللحوم من أكثر المواد الغذائية التى تحتوى على هذا العنصر. وعموماً، فإن متوسط محتوى الماء منه قد يصل إلى ما يقرب من ٦,٥ جزء فى المليون إلا أن ذلك قد يختلف فيما بين أنواع المياه من حيث درجة عسر الماء المقدر فيه ذلك العنصر (Schroeder *et al.*, 1969).

٤-١ - التخلص والإزالة

إن أملاح الماغنسيوم قليلة الامتصاص من الأمعاء بينما الماغنسيوم نفسه يتم امتصاصه من الأمعاء الدقيقة، لكن القولون وجد أنه يمتص كمية قليلة من ذلك العنصر. من جهة أخرى، فقد وجد أن هناك تنافساً فيما بين الكالسيوم والماغنسيوم على أماكن امتصاص كل منهما حتى قد لوحظ أنه بزيادة الكالسيوم، فإن ذلك يعمل على تثبيط امتصاص الماغنسيوم. أيضاً، فقد لوحظ أن الماغنسيوم يتم إخراجه من خلال العصير المعوى والإفراز الصفراوى والبنكرياسى. وعموماً، فإن مستوى الماغنسيوم فى السيرم ثابت كما أن هناك مساراً هاماً لإخراجه من خلال البول والتى قدرت بحوالى ١٢ مليجرام/ يوم كما يوجد الماغنسيوم غير الممتص بالبراز. وفى بلازما الدم، فإن ٦٥ ٪ من الماغنسيوم تتواجد فى صورة أيونية بينما الجزء المتبقى وجد أنه يرتبط بالبروتين.

٤-٢- سمية الماغنسيوم

أثبتت التجارب وما جاء فى التقارير الطبية أنه إذا ما تم استنشاق أكسيد الماغنسيوم، فإن ذلك يؤدى إلى حمى شبيهة لما يحدثها أكسيد الزنك. من جهة أخرى، فقد لوحظ أن حقن الماغنسيوم تحت الجلد أو بالعضل يؤدى إلى حدوث غرغارينا غازية نتيجة التفاعل مع سوائل الجسم وما ينتج عن ذلك من تكوين هيدروجين وهيدروكسيد ماغنسيوم. وعموماً، فإن الضرر الحادث للأنسجة وجد أنه ضرر عكسى. وفيما يتعلق بالتعرض المهنى من خلال الاستنشاق فى المجال الصناعى للماغنسيوم، فقد يؤدى ذلك التعرض إلى حدوث التهابات الملتحمة والإفراز الأنفى المفرط (Nasal Catarrh) وسعال وفقدان البصاق لأى لون (discolored sputum). وعموماً، فإن التعرض الصناعى للماغنسيوم قد يؤدى إلى زيادة محتوى السيرم من الماغنسيوم بمقدار الضعف إلا أن ذلك لا يؤدى إلى حدوث أية تأثيرات مرضية ولكنه يزيد من محتوى الكالسيوم. وعموماً، فإنه نادر ما تحدث أعراض تسمم نتيجة ابتلاع أملاح الماغنسيوم ولكن قد تحدث أضرار بالكُلى وانخفاض سريع بالضغط وفشل فى التنفس نتيجة هبوط بالجهاز العصبى المركزى (Brwoning, 1969).

٥ ـ الفضة Silver

إن الاستخدام الصناعى الأساسى للفضة تلك التى يُستعمل فيها هاليد الفضة فى صناعة ألواح التصوير، إلا أن هناك استخدامات أخرى مثل صناعة المجوهرات والعملات المعدنية وأوعية الطعام. أيضاً، فإن نترات الفضة يتم استخدامها لصناعة الأحبار الثابتة وكذلك لبعض الأغراض الطبية. علاوة على ذلك، فإن استخدام نترات الفضة فى العلاج الوقائى من التهابات العين أو الرمد أصبح مسموحاً به من الوجهة الشرعية فى بعض الولايات الأمريكية. ومن الاستخدامات الطبية الأخرى لأملاح الفضة هو استخدامها كمواد مضادة للجراثيم وكمواد كاوية وأيضاً كمواد مطهرة وكدواء قابض. وعموماً، فإنه لم يتم الكشف عن وجود الفضة فى أنسجة جسم الإنسان إلا أن التأثير الأكبر نتيجة لفرط امتصاصها يكون تأثيراً موضعياً أو قد يشمل مجموعة الأنسجة التى تظل بها أملاح الفضة وذلك كما هو الحال فى كبريتيد الفضة التى تعمل على تكوين معقد غير ذائب بالألياف المرنة.

وعلى أية حال، فقد وجد أن الفضة من الممكن أن يحدث لها امتصاص من خلال الرئة وكذلك من الجهاز الهضمى. أما ما تحدثه من تكوين معقدات مع ألبيومين السيرم، فإن تلك المعقدات تتراكم بالكبد حيث يتم إخراج أجزاء من تلك المعقدات. أما إذا تم حقن الفضة أو أملاحها بالوريد ، فإن ذلك ينتج عنه تراكم بالطحال والكبد والنخاع العظمى والرئتين والعضلات والجلد. أما عن الطريق الرئيسى لإخراجها فإن ذلك يكون من خلال الجهاز الهضمى.

وفيما يتعلق بالتعرض المهنى المزمن للفضة، خاصة أثناء التعامل معها أثناء العمليات الصناعية المختلفة، فإن ذلك ينتج عنه وجود بقع على الجلد يتراوح لونها ما بين الأزرق إلى الرمادى أو فى منطقة الملتحمة بالعين. أما فى الحالة العامة، فإن الجلد يظهر عليه حالة من التلون بشكل كبير خاصة تلك التى تنتشر بالوجه وتمتد لتصل إلى معظم المناطق غير المغطاه من الجسم. وفى بعض الحالات، فإن الجلد يصبح ذا لون أسود بلمعان معدنى (Metallic Luster) وعند ذلك المستوى، فإن العيون تتأثر خاصة العدسات وتصبح الرؤيا غير واضحة. أيضاً، فقد يتأثر الجهاز التنفسى فى الحالات شديدة التسمم.

وبالنسبة للتأثيرات السامة التيلا تحدث إذا ما تم تجريع نترات الفضة بجرعة كبيرة عن

طريق الفم، فإن ذلك ينتج عنه ضرر كبير بالجهاز الهضمى وذلك نتيجة للفعل الكاوى لها. أيضاً، فقد تحدث أضرار للكُلى والرئتين بل ومن الممكن أن تحدث حالة من تصلب الشرايين (arteriosclerosis) نتيجة التعرض الصناعى والطبى لهذه المادة. أيضاً، فقد تبين أن الجرعات الكبيرة من الفضة الرغوية التى تم حقنها وريدياً فى حيوانات التجارب قد أدت إلى الموت نتيجة تسببها لحالة من استسقاء الرئة واحتقانها. إضافة إلى ما سبق، فقد تبين أن الاستخدام الطبى للفضة الرغوية قد أدى إلى حالة من تحلل لكرات الدم الحمراء وحالة من زيادة الخلايا فى خلايا النخاع العظمى كما تبين أن ذلك ينتج عنه أيضاً حالة من الالتهاب الشُعبى المزمن (Chronic bronchitis) (Browning, 1969; Luckey *et al.*, 1975).

٦ ـ التيلوريوم Tellorium

لوحظ أن معدن التيلوريوم يوجد بالعديد من خامات الكبريتيد المحتوية على السيلينيوم كما أنه قد يظهر كناتج ثانوى أثناء عمليات تنقية المعادن. وعن استخداماته الصناعية فتشمل عمليات تنقية النحاس وصناعة المطاط وتصنيع أشباه الموصلات. إضافة إلى ذلك، فإن بخار التيلوريوم يستخدم فى صناعة المصابيح.

ومن المواد الغذائية الغنية فى محتواها من التيلوريوم، وجد أن البهارات ومنتجات الألبان والبندق والسمك من أكثر الأنواع احتواء على التركيزات العالية من ذلك المعدن. أيضاً، فقد لوحظ أن المواد المستخدمة فى تغليف المواد الغذائية تحتوى على هذا المعدن خاصة أغلفة الألومنيوم والتى تحتوى على تركيزات أعلى من أغلفة القصدير. من جهة أخرى، فقد لوحظ ان بعض النباتات يكون لها القدرة على تراكم التيلوريوم من التربة وذلك مثل نبات الثوم. ومن الاستخدامات الشائعة لأملاح ذلك المعدن يُلاحظ استخدام مادة تيليورات البوتاسيوم بهدف تقليل العرق.

وبالنسبة لمحتوى جسم الإنسان من ذلك المعدن، فقد أمكن تقدير الكمية التى يتحملها الجسم من التيلوريوم ووجد أنها ٦٠٠ ملجم ومعظمها يكون فى العظام، بينما الكُلى وجد أنها من أكثر الأعضاء إحتواءً على ذلك المعدن بالنسبة لباقى الأعضاء ذات الأنسجة الرخوة. أيضاً، فقد أشارت بعض النتائج إلى تراكم التيلوريوم بالكبد (Schroeder and

Mitchener, 1972). من جهة أخرى،فقد وجد أن مركبات التيليوريتات رباعية التكافؤ القابلة للذوبان يمكن امتصاصها بالجسم بعد تناولها بالفم والتى بعد ذلك يتم اختزالها إلى تيليوريدات التى تحدث لها عملية ميثلة (إدخال مجموعة ميثيل Methylation) والتى تنساب بعد ذلك مع هواء الزفير على هيئة مركب تيليوريد ثنائى الميثيل (dimethyl telluride) الذى ترجع إليه رائحة الثوم فى الأشخاص الذين تعرضوا لمركبات التيلوريوم. ومن حيث الإخراج، فقد وجد أن كلاً من البول والبراز من أكثر الطرق شيوعاً لإخراج ذلك المعدن من الجسم، بينما إفراز العرق واللبن يعتبران من الطرق الثانوية للإخراج.

وعن معلومات التسمم بذلك المعدن، فقد وجد أن مركبات التيليورات والصورة الخام من معدن التيلوريوم نفسه قليلى السمية، بينما مركبات التليوريتات عادة ما تكون أكثر سمية. وعن التعرض الحاد من خلال الاستنشاق، فإن ذلك ينتج عنه قلة العرق وغثيان مع وجود طعم معدنى بالفم ويصحب ذلك حالة من الأرق وقلة النوم. وكما ذُكر من قبل، فإن رائحة الثوم التى تنبعث أثناء التنفس قد تم اعتبارها من الدلائل الحيوية المهمة التى يُستدل منها على التعرض لمعدن التيلوريوم سواءً كان ذلك التعرض عن طريق الجلد أو الاستنشاق أو الفم. وعموماً، فإنه حتى الآن لم يتم ذكر أى حالات تسمم بشكل حاد إلا أن دراسات السمية المزمنة على الفئران من خلال تعرضهم لثانى أكسيد التيلوريوم قد نتج عنها انخفاض معدلات النمو وحدوث تنكرز لأنسجة الكبد والكُلى (Browning, 1969).

وقد وجد أن وجود تليوريت الصوديوم بتركيز ٢ جزء فى المليون فى مياه الشرب أو تليوريتات البوتاسيوم بتركيز ٢ جزء فى المليون مع وجود الصورة المعدنية لمعدن التلوريوم بجرعة ١٦ , ٠ ميكروجرام/ جرام فى المادة الغذائية المقدمة للفئران لفترات زمنية طويلة قد اشتملت فترة حياتها لم ينتج عن ذلك أية تأثيرات سلبية ملحوظة. أما بارتفاع تركيز أى من هاتين المادتين إلى ٥٠٠ جزء فى المليون بالغذاء المقدم لإناث الفئران أثناء فترة الحمل، فإن ذلك قد نتج عنه حدوث استسقاء الرأس فى المواليد التى تمت ولادتها مما يُستدل منه على انتقال ذلك المعدن من خلال المشيمة ليصل إلى الأجنة ومن ثم يحدث ذلك التأثير.

٧ ـ الثاليوم Thallium

إن الثاليوم عبارة عن أحد المعادن المعروف عنها بأنها شديدة السمية حيث قد يسبب أضراراً بالغة فى الجهاز العصبى والكبد وكذلك فى الكُلى. أيضاً، فقد يتسبب ذلك المعدن فى إحداث الصمم وفقدان للبصر. وعن مصدر ذلك المعدن، فقد يتم الحصول عليه كمنتج ثانوى من عمليات تنقية الحديد والكادميوم والزنك. وعن استخداماته، فقد يُستخدم فى العديد من الصناعات مثل عمل بعض السبائك – صناعة العدسات – المجوهرات – الترمومترات منخفضة الحرارة – أشباه الموصلات – الصبغات – الألوان وفى صناعة عدادات الوميض (Scintillation counters). أما فى المجال الطبى، فقد تم استخدامه كعقار مزيل للشعر. أيضاً، فقد أمكن استخدام كبريتات الثالوس (Thallous sulfate) كسم للفئران وكمبيد حشرى.

٧-١ – التخلص والإزالة

إن معدن الثاليوم ليس من المكونات الطبيعية لأنسجة الحيوان، بناءً على ذلك، فقد يتم امتصاصه من خلال الجلد والقناة الهضمية. وعموماً، فإنه بعد تناوله عن طريق الحقن أو الجلد، فقد أمكن الكشف عن كميات قليلة منه بالبول بعد مرور ساعات قليلة. وعموماً، فإنه بعد التسمم بذلك المعدن، فقد وجد أن أعلى التركيزات منه قد وجدت بالكُلى والبول. أما الأمعاء والغدة الدرقية والخصيات والبنكرياس والجلد والعظم والطحال والمخ والكبد، فقد كانوا من الأعضاء قليلى الاحتواء من ذلك المعدن. وعلى أية حال، فإنه بعد التعرض الأول لذلك المعدن، فإن كميات كبيرة يتم إخراجها فى خلال أول يوم أما بعد ذلك فإن معدلات الإخراج تصبح بطيئة حيث يكون عندها الإخراج من خلال البراز من أهم الوسائل التى يتبعها الجسم للتخلص من ذلك المعدن.

٧-٢ – سمية الثاليوم

هناك العديد من التقارير الإكلينيكية الدالة على حدوث عدة حالات من التسمم الحاد بالثاليوم. وفى جميع تلك الحالات، فقد كانت أهم ما يميزها ظهور أعراض هيجان بالقناة الهضمية وشلل واضطرابات نفسية. وعن دراسات سمية الثاليوم على فئران التجارب، فقد

اتضح أن ذلك المعدن يعتبر ساماً إلى حد كبير حيث وصلت قيمة الجرعة المميتة النصفية الحادة عن طريق الفم إلى ٣٠ ملجم/ كجم (Acute oral LD_{50} = 30 mg/kg) . ومن خلال ذلك، فقد أمكن استنتاج أن الجرعة المميتة للإنسان تتراوح ما بين ٨ إلى ١٢ ملجم/ كجم. أيضاً، فقد أوضحت الدراسات على الفئران أن أكسيد الثاليوم غير القابل للذوبان نسبياً، يعتبر أكثر سمية عن طريق الفم عن ما إذا تم حقنه بالوريد أو بالغشاء البريتونى.

إضافة إلى ما سبق، فقد تبين أن أيونات الثاليوم تسبب العديد من التأثيرات السلبية فى الأوعية القلبية وذلك نتيجة التنافس بين أيونات ذلك المعدن مع البوتاسيوم أثناء عمليات النقل خلال الأغشية الخلوية، الأمر الذى ينتج عنه تثبيط لعملية الفسفرة التأكسدية بالميتوكوندريا وإعاقة لتخليق البروتين. إضافة إلى ذلك، فإن الثاليوم يعمل على إحداث تغيرات فى أيض مكونات الدم.

وفيها يتعلق بأعراض التسمم المزمن أو تحت الحاد بالثاليوم على الفئران، فقد كانت تلك الأعراض تتميز بفقدان الشعر، عتامة عدسة العين وشلل بالأرجل الخلفية. أيضاً، فقد أظهرت الدراسات أن أضراراً بالغة قد حدثت بالكُلى حيث اتضح أن هناك تغيرات نسيجية بالأنيبيات الكلوية. أيضاً، فقد تبين أن هناك تغيرات بالجهاز العصبى المركزى وهى التى كانت أكثر تضرراً فى منطقة الدماغ الأوسط (Mesencephalon) حيث قد اشتمل الضرر على وجود مناطق تنكرز. من جهة أخرى، فقد أشارت فحوصات الميكروسكوب الإلكترونى إلى أن الميتوكوندريا كانت من أكثر العضيات بالخلايا الكلوية تأثراً. وهذا ما أظهرته ميتوكوندريا الخلايا الكبدية وهو نفس ما أظهرته التغيرات التى حدثت بكبد الفئران حديثى الولادة التى تعرضت أمهاتهم أثناء الحمل لذلك المعدن مما يدل على انتقال ذلك المعدن من خلال المشيمة ليصل إلى الأجنة محدثاً بها تأثيراته السلبية سالفة الذكر. أيضاً، فإن نفس التغيرات بالميتوكوندريا قد اتضحت فى خلايا الأمعاء والمخ والبنكرياس. إضافة إلى ما سبق، فقد أشارت الدراسات إلى أن الثاليوم قد يسبب تشوهات على هيئة تقزم بالفئران (Nogami and Terashima, 1973).

وفى الإنسان، فقد تبين أن تناول الثاليوم لفترات زمنية طويلة قد نتج عنه العديد من

مظاهر التسمم والخلل الوظيفى وذلك مثل تسريب وارتشاح الدهون وتنكرز بالكبد والتهابات بالكلية (nephritis) والتهابات بالمعدة والأمعاء – استسقاء فى الرئة – تغيرات انحلالية بالغدة الأدرينالية – انحلالات بالجهاز العصبى المركزى والمحيطى – سقوط الشعر وقد يصل الأمر إلى الموت فى بعض الأحيان. وفى الحقيقة، فقد وجد أن هذه الحالات عادة ما تحدث نتيجة تلوث الغذاء بمعدن الثاليوم أو نتيجة لاستخدام المركبات المزيلة للشعر والتى تحتوى فى تركيبها على الثاليوم. علاوة على ذلك، فقد تحدث حالات التسمم سالفة الذكر نتيجة التعرض المهنى لذلك المعدن أثناء استخداماته الصناعية المختلفة (Fowler, 1982).

٨ـ القصدير TIN

إن معدن القصدير يتم استخدامه فى العديد من الصناعات المدنية مثل الصفائح المعدنية وفى صناعة أغلفة المواد الغذائية واللحامات والبرونز وكذلك فى صناعة الأدوات النحاسية. من جهة أخرى، فإن كلوريد القصديروز والقصديريك يتم استخدامهم فى صباغة المنسوجات. أما بالنسبة لمركبات القصدير العضوية، فهى تستخدم فى صناعة المبيدات الفطرية والبكتيرية وكذلك فى صناعة البلاستيك ومثبتات التيار الكهربائى.

٨-١ – التخلص والإزالة

إن درجة امتصاص أملاح القصدير وجد أنها محدودة وذلك مثل طرطرات الصوديوم القصديرية وذلك بعد تناولها عن طريق الفم حيث وجد أن ٩٠ ٪ من القصدير الذى تم تناوله بهذا الشكل قد تم إخراجه بالبراز. وعموماً، فإن المخرج الرئيسى للقصدير من الجسم يكون عن طريق البراز وكمية قليلة يتم إخراجها عن طريق البول. وقد تم تقدير المستويات الطبيعية من القصدير بالبول ووجد أنها ١٦,٦ ميكروجرام/لتر أو ما يعادل ٢٣,٤ ميكروجرام/يوم. وبالنسبة للاستنشاق، فإن معظم الكمية المستنشقة من القصدير أو أملاحه تظل كامنة فى الرئة خارج الخلايا. والقصدير العضوى (القصدير ثلاثى الإيثيل Triethyltin) عادة مايكون قابلاً للامتصاص بصورة أفضل. وبالنسبة لدرجة توزيعه فيما بين الأنسجة، فقد وجد أن أعلى التركيزات تتواجد بالدم والكبد بينما تركيزات قليلة منه تتواجد بالعضلات والطحال والمخ.

وقد تبين أن الاستنشاق المزمن للقصدير سواءً كان على هيئة مسحوق أو أدخنة، فإن ذلك قد يؤدى إلى الإصابة بحالة من تغبر الرئة من الدرجة المتوسطة أو ما يُعرف باسم (الغبارية Pneumoconiosis). وقد تبين أن هيدريد القصدير (SnH_4) أكثر سمية للفئران من الزرنيخ حيث يتركز تأثيره على الجهاز العصبى المركزى. وعموماً، فقد أثبتت الدراسات أنه يلزم أن يتم إعطاء القصدير أو مركباته غير العضوية بجرعات كبيرة نسبياً (٥٠٠ ملجم/ كجم لمدة ١٤ شهراً) وذلك حتى تظهر علامات التسمم. وعلى أية حال، فقد تبين أن استخدام القصدير فى عمليات التصنيع الغذائى ينتج عنه ضرر ضئيل والدليل على ذلك هو ما تم استنتاجه من أن الكمية المسموح بتناولها يومياً من القصدير من خلال الغذاء طبقاً للدستور الأمريكى قدرت بحوالى ١٧ ملجم. أما إذا تم حقن أملاح القصدير غير العضوية، فإن ذلك ينتج عنه إسهال وشلل بالعضلات وارتعاشات.

٨-٢- سمية القصدير

وجد أن مركبات القصدير العضوية تكون شديدة السمية خاصة القصدير ثلاثى الإيثيل (Triethyltin) حيث لوحظ أن مركبات القصدير ثلاثية الألكيل تسبب أمراض الدماغ واستسقاء للمخ. وقد أثبتت الأبحاث أن مستوى السمية ينخفض بزيادة عدد ذرات الكربون فى السلسلة. وعموماً، فمن أشهر حوادث التسمم التى كان القصدير سبباً فيها، حالات الإصابات الوبائية بفرنسا نتيجة لتناول مركب ستالينون Stalinon® الذى كان يحتوى على قصدير ثنائى الميثيل (diethyltin diodide) والذى كان يستخدم لعلاج بعض الأمراض الجلدية.

من جهة أخرى، فقد تبين أن التعرض المتزايد للقصدير فى المجال الصناعيخاصة لمركبات القصدير ثلاثية الإيثيل قد تسببت فى ظهور حالات من الصداع وخلل فى درجة الإبصار (Prull and Rompel, 1970). أما من حيث الدراسات البحثية، فقد أثبتت التجارب أن القصدير ثلاثى الإيثيل يتسبب فى حدوث استسقاء بالمخ وزيادة مستوى السكر بالدم نتيجة انخفاض مستويات مواد (Catecholamines) المفرزة من الغدد الأدرينالية. أيضاً، فقد يتسبب القصدير ثلاثى البيوتيل (Tributyltin) فى إحداث حروق حادة

وتهيجات جلدية، أما القصدير ثلاثى الفينيل (Triphenyltin)، فقد أثبتت الدراسات أنه ذو تأثيرات سلبية على الجهاز المناعى من حيث تقليل درجة نشاطه (Verschuuren *et al.*, 1970). أما على المستوى الخلوى، فقد تبين أن القصدير يُحدث سميته على الخلايا من خلال تثبيطه للتحلل المائى لمركب الطاقة [Adinosine Triphosphate (ATP)] وكذلك تثبيطه لعمليات الفسفرة التأكسدية بالميتوكوندريا (WHO, 1980).

٩ـ التيتانيوم TITANIUM

إن معظم مركبات التيتانيوم تتواجد على صورة مؤكسدة. ومن أشهر هذه المركبات هو ثانى أكسيد التيتانيوم حيث يستخدم كصبغة بيضاء فى الدهانات وصناعة البلاستيك وأيضاً يستخدم كمادة مضافة للأغذية من أجل إعطاء اللون الأبيض للدقيق ولمنتجات الألبان والحلويات وأيضاً كمادة مبيضة لمنتجات مساحيق التجميل. وعموماً، فإنه نظراً لمقاومته للتآكل وخموله الكيميائى، فإنه يستخدم فى العديد من التطبيقات الخاصة بالمعادن مثل وجوده كأحد مكونات الأدوات المستخدمة فى الجراحات الخاصة بزراعة الأعضاء والجراحات الترقيعية (Prostheses). من جهة أخرى، فإن ذلك المعدن وجد أنه منتشر بالبيئة حيث أمكن الكشف عنه فى كل من هواء ومياه أنهار المناطق الحضرية وكذلك فى مياه الشرب وفي العديد من المواد الغذائية.

٩-١- التخلص والإزالة

وجد أن ما يقرب من ٣ ٪ من الجرعة المعطاة عن طريق الفم هى التى يتم امتصاصها ومعظم تلك الكمية الممتصة يتم إخراجها من خلال البول. وعموماً، فقد تبين أن تركيز التيتانيوم بالبول فى الحالة الطبيعية قد وصل إلى ١٠ ميكروجرام/ لتر (Kazantzis, 1981). من جهة أخرى، فقد تبين أن الجسم يتحمل ما قيمته ١٥ ملجم من التيتانيوم. عموماً، فإن معظم هذه الكمية تتواجد فى الرئة وذلك ربما يكون راجعاً للتعرض لذلك المعدن عن طريق الإستنشاق حيث قد وجد أن ثُلث الجرعة المستنشقة من التيتانيوم تظل فى الرئة.

٩-٢- سمية التيتانيوم

لوحظ أن التعرض المهنى للتيتانيوم قد يكون مكثفاً حيث قد يصل تركيزه فى الهواء إلى ٥٠ ملجم/ م³. وعموماً، فقد تم تقسيم ثانى أكسيد التيتانيوم على أنها مادة مزعجة وغير مرغوبة حيث وجد أنها تبدأ إحداثها للضرر عندما يكون تركيزها فى الهواء ١٠ ملجم/ م³. وعموماً، فإن الضرر يبدأ على هيئة تليف طفيف لنسيج الرئة وذلك بعد التعرض عن طريق الاستنشاق لثانى أكسيد التيتانيوم. من جهة أخرى، فقد تم اعتبار ثانى أكسيد التيتانيوم أنه من المواد الخاملة فسيولوجياً سواءً كان التعرض له عن طريق الفم أو الاستنشاق أو الجلد أو تحت الجلد. وعلى أية حال، فإن المعدن نفسه أو أملاحه الأخرى قد تم اعتبارها من المواد التى ليس لها تأثيرات سامة وذلك باستثناء حامض التيتانيك (Titanic acid) الذى تبين أنه يُحدث تهيجاً عند مكان التعرض له (Berlin and Nordman, 1986).

١٠ ـ اليورانيوم Uranium

إن المادة الخام الرئيسية لليورانيوم عبارة عن مادة البيتشبلند (Pitchblend) وهى عبارة عن معدن أسود لامع مكون من أكسيد اليورانيوم. أيضاً، فقد يكون خام الكارنوتيت (Carnotite) من المصادر الأخرى لليورانيوم. وعموماً، فإن عنصر اليورانيوم يقتصر استخدامه على كونه وقوداً نووياً. من جهة أخرى، فإن أيون اليورانيل سريعاً ما يتم امتصاصه من القناة الهضمية. فقد وجد أن مايقرب من ٦٠ ٪ من الكمية الممتصة يتم حملها على هيئة مركب معقد مع البيكربونات بينما الكمية المتبقية ترتبط ببروتينات البلازما. أيضاً، فإن ٦٠ ٪ يتم إخراجها بالبول فى خلال ٢٤ ساعة، بينما ٢٥ ٪ يتم بقاؤها فى العظم.

وفيما يتعلق بسمية اليورانيوم، فإن مركب اليورانيوم الذائب (أيون اليورانيل Uranylion) وغيره من المركبات القابلة للذوبان فى سوائل الجسم نتيجة تكوينها لمعقد البيكربونات، فإنه ينتج عنها تأثيرات سامة جهازية على هيئة ضرر كلوى حاد وقد يمتد الأمر إلى حدوث فشل كلوى قد يكون مميتاً. وعلى أية حال، فإذا كان التعرض ليس شديداً بالقدر الكافى، فإن الضرر الحادث فى الخلايا الطلائية بالأنابيب الكلوية يمكن الشفاء منه حيث تتوالد الخلايا من جديد ويحدث الشفاء. أما العاملين الذين يتعرضون لفترات زمنية

طويلة لجرعات قليلة من اليورانيوم، فإن ذلك ينتج عنه ظهور بعض أنواع من البروتينات فى البول مثل (β_2-microglobulinuria) وأيضاً بعض الأحماض الأمينية (Aminoaciduria) (Thun *et al.*, 1985).

بناءً على ما سبق، فقد تبين أن اليورانيوم يسبب سمية كلوية تظهر على هيئة خروج بروتين الألبيومين فى البول وارتفاع مستويات اليوريا بالدم وانخفاض فى الوزن وذلك نتيجة لعمليات الترشيح لمعقدات البيكربونات فى الوحدات المكبية الكلوية ومن ثم يُعاد امتصاص هذه المغقدات مرة أخرى مما ينتج عن ذلك انسياب أيون اليورانيل الذى يكون له تأثيراً ضاراً على خلايا الأنيبيات الكلوية. وعلى المستوى الخلوى، فقد وجد أن أيون اليورانيل يتركز بشكل أساسى بداخل الليسوسومات الخلوية (Ghadially *et al.*, 1982).

وعلى أية حال، فقد تبين أن استنشاق أى من حيوانات التجارب (فئران أو كلاب أو قرود) لمسحوق ثانى أكسيد اليورانيوم بتركيز ٥ ملجم/ م٣ لفترة خمسة أعوام قد نتج عنه تراكم لذلك المركب فى الرئة والشُعب الهوائية بشكل يقارب ٩٠ ٪ من ما يتحمله الجسم. بناءً على ذلك، فلم يتم ملاحظة أى أعراض تسمم نتيجة تلك المعاملة وذلك على الرغم من طول فترة الملاحظة (Leach *et al.*, 1970).

١١ـ الفاناديوم Vanadium

إن الفاناديوم عبارة عن عنصر موجود فى كل مكان ومع ذلك فهو يُنتج من عمليات تكرير البترول. وعن استخداماته، فإن خامس أكسيد الفاناديوم، يستخدم كعامل حفاز فى العديد من التفاعلات الكيميائية بما فى ذلك حامض الكبريتيك. إضافة إلى ذلك، فإن الفاناديوم يستخدم فى إعطاء صفة الصلابة للصلب وكذلك فى صناعة الصبغات وفى مجال التصوير الضوئى وكذلك فى صناعة المبيدات الحشرية.

من جهة أخرى، فإن الفاناديوم شائع الوجود فى العديد من الأغذية حيث يتواجد بكميات معنوية فى اللبن وفي الأغذية البحرية والنجيليات والخضروات. وعن خصائص ذلك المعدن، فإن له ميل وانجذاب للدهون والزيوت. بناءً على ذلك، فإن الزيوت ترتفع محتواها من ذلك العنصر. وعموماً، فإن المياه تحتوى على ما يتراوح ما بين ١ إلى ٦ جزء فى

البليون (ppb). أما الهواء فى المناطق الحضرية فقد يحتوى على ما يقرب من ٣٠ نانوجرام/ م٣ وذلك نتيجة لاستخدام المنتجات البترولية.

وعموماً، فإن الطريق الرئيسى لإخراج الفاناديوم هو البول. والمستوى الطبيعى من ذلك العنصر بالسيرم يتراوح ما بين ٣٥ إلى ٤٨ ميكروجرام/ ١٠٠ مل. وعلى أية حال، فإن الفعل السام للفاناديوم يتركز أساساً على الجهاز التنفسى حيث يحدث التهاباً للشُعب بصفة متكررة للعاملين المتعرضين لمركبات الفاناديوم. إضافة إلى ذلك، فإن تغير لون اللسان يعتبر من أهم مظاهر التسمم بذلك العنصر حيث يظهر بلون أخضر مسود نتيجة التعرض لغبار خامس أكسيد الفاناديوم. أيضاً، فقد يحدث تهيجاً للعين والجلد. وعلى أية حال، فإن التعرض للفاناديوم أثناء عمليات التصنيع قد ينتج عنه العديد من أعراض التسمم والتى تشمل آلام فى البطن – غثيان – قيىء – سرعة خفقان فى القلب – ارتعاشات – ضرر فى الكُلى – ضعف وهبوط فى الجهاز العصبى – نزيف وقد يصل الأمر إلى شلل. أما التعرض لجرعات كبيرة ولفترات طويلة نسبياً فإن ذلك ينتج عنه تأثيرات سلبية حادة على الكبد والغدد الأدرينالية والنخاع العظمى (Wennig and Kirsch, 1988).

قائمة المراجع

أولاً: قائمة المراجع العربية

زيدان هندى عبد الحميد ومحمد إبراهيم عبد المجيد (**١٩٨٨**). الاتجاهات الحديثة فى المبيدات ومكافحة الحشرات، الجزء الأول. الدار العربية للنشر والتوزيع، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

زيدان هندى عبد الحميد و محمد إبراهيم عبد المجيد (**١٩٨٨**). الاتجاهات الحديثة فى المبيدات ومكافحة الحشرات، الجزء الثانى. الدار العربية للنشر والتوزيع، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

زيدان هندى عبد الحميد (**١٩٩٩**). انقلاب الجنس وفقد المناعة بين المبيدات والهرمونات. كانزا جروب، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

زيدان هندى عبد الحميد (**٢٠٠١**). ترشيد المبيدات فى مكافحة الآفات. كانزا جروب، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

زيدان هندى عبد الحميد (**٢٠٠٣**). نسخ وتقليد مبيدات الآفات، القبول –الرفض-التشريع. كانزا جروب، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

علاء الدين بيومى عبد الخالق (**٢٠٠٠**). الملوثات البيئية والتسمم الخلوى. دار هبة النيل للنشر والتوزيع، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

محمد السعيد صالح الزميتى (**٢٠٠٣**). محاور استراتيجية للحد من مشاكل وأضرار المبيد والآفات. المكتبة الأكاديمية ، القاهرة، جمهورية مصر العربية.

ثانياً: قائمة المراجع الاجنبية:

Abbott DC. Colliding and R.Tatton JOG (1968) Organochlorine pesticide residues in human fat in Great Britain. *Br Med.J.* 3:146-149.

Abou-Donia MB (1981) Organophosphorus ester-induced delayed neuro toxicity. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 21:511-548.

Abou-Donia MB and Lapadula D (1990) Mechanisms of organophosphorus ester-induced delayed neurotoxicity: Type I and Type 11. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol* 30:405-440.

Ahn, Y. I., Kwon, M., Park, H. M. and Han, C. G. (1997): Potent insecticidal activity of *Ginko biloba* derived trilactone terpenes against *Nilaparvata lugens*, in *Phytochemicals for Pest Control* (Hedin, P. A. Hollingworth, R. M., Masler, E. P., Miyamoto, J. and Thompson, D. G., eds.), American Chemical Society, Washington, DC, pp. 90-105.

Ainsworth SK, Swain RP Watabe N, et al (1981): Gold nephropathy, ultrastructural flurescent and energy–dispersive x-ray microanalysis study. *Arch Pathol Lab Med.* 105: 373-378.

Aizawa, H. (1982): Metabolic Maps of Pesticides, (H. Aizawa, ed.), Academic press, USA.

Alachlor Review Board (1987) Report of the Alachlor Review Board Ottawa Canada: Agricullure Canada. Canadian Governmeiil Publishing Center.

Alary. JG, Guay P and Brodeur.1 (1971) Effecl of phenobarbital *pretreatment on the metabolism of DDT in the rat and the bovine. Toxcol* Appl. Pharmacol. 18:457-468.

Albert A (1987) *Xenohiosis, Food, Druds and Poisons in the human body.* London: Chapman and Hall, pp 113-116.

Albertson TE and Cross CE (1993) Pesticides in the workplace: a worldwide issue. *Arch Environ Health* 48:364-365.

Aldridge WN and Johnson MK (1971) Side effects of organophosphorus compounds: delayed neurotoxicity. *Bull WHO* 44:259-263.

Aldridge WN and Reiner E (1972) Enzyme Inhibitors as Substrates. Amsterdam and New York: North-Holland/American Elsevier.

Almog C and Tal E (1967) Death from paraquat after subcutaneous injection. *Br. Med. J.* 3: 721.

Anke, M, Grun M, Gropped B and Kronemann H (1983): Nutritional requierment of nickel. In Sarkar B (ed): *Biologic Aspect of Metals and Metal-Related Diseases.* Ravan Press, New York, pp 88-105.

Anon. (1977) A look at world pesticide markets. *Farm Chem.* 141:38-42.

Anon.(1982) Captan. A Report by the Consultative Committee on Industrial Bio-Test Pesticides. Ottawa, Canada: Agriculture Canada.

Antony M, Shukia Y and Mchrotra NK (1994) Preliminary carcinogenic and cocarcinogenic studies on captan following topical exposure in mice. *Bull Environ Contain Toxicol* 52:203-211.

Arena JM (1974): Poisoning. 3rd ed. Charles C. Thomas Publ. Springfield, III.

Arnason, J. T., Philogene, B. J. R., Morand, P., Imrie, K., Lyengar, S., Duval, F., et al (1989): Naturally occurring and synthetic thiophenes as photoactivated insecticides, In *Insecticides of Plant Origin* (Arnason, J. T. Philogene, B. J. R. and Morand, P., eds.), American Chemical Society, Washington, DC, pp. 164-172.

Ascher, K. R. S., Schumtterer, H. Zebitz, C. P. W. and Naqvi, S. N. H. (1995): The persian lilac or chinaberry tree: *Melia azedarach* L., in *The Neem Tree* (Schumtterer, H., ed.), VCH, Weinheim, pp. 605-642.

Ashe W and Suskind RR(1953) Chloracne cases of the Monsanto Chemical Company, Nitro, West Virginia, in Reports oj the l\ellci'iny l.iiho rutory. University of Cincinnati. October 1949, April 1950. July 1953.

Askew BM (1956) Oximes and hydroxamie acids as aniidoles in anticholinesterase poisoning. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* 11:417-423.

Axelson 0, Sundell L, Andersson K, et al (1980) Herbicide exposure and tumor mortality. Scand *J. Work Environ. Health* 6:73-79.

Bakir F. Damluji SF. Amin-Zaki I.. et al (1973) Methylmercury poisoning in Iraq *Science.* 181: 230-241.

Bakir R, Damluji SF, Amin-Zaki L et al (1973): Methyl mercury poisoning in Iraq. *Science.* 181: 230-241.

Barker EL. GoyerRA, Fowler BA et al (1980): Occupational lead exposure, nephropathy and renal cancer. *Am J Med.* 1: 139-148.

Barnes JM and Verschoyle RD (1974): Toxicity of new pyrethroid insecticides Nature 248:711.

Bartle H (1991) Quiet sufferers of the silent spring. *New Scientist* 130:30-35.

Batchelor GS and Walker KC (1954) Health hazards involved in use of parathion in fruit orchards of north central Washinglon. *JAMA Arch Ind Hyg Occup Health.* 10:522-529.

Bayoumi, A.E. (2001) Cytotoic Evaluation of Deltamethrin and Pemethrin Pyrethroids by *in vitro* Alternative Methods Using CHO- K1 Cell Line . *Arab Univ. J. Agric. Sci.* 9(1): 495-511.

Bayoumi, A. E., Ordóñez, C., Perez-Pertejo, Y., Balaña-Fouce, R. and Ordóñez, D. (2002): Cytotoxicity of the fungicide mancozeb on CHO-K1 cultures *Revista de Toxicologia* 19: 29-34.

Bayoumi, A. E., C. Ordóñez, Y. Perez-Pertejo, H. Z. Zidn, R. Balaña- Fouce, and D. Ordóñez. (2002) Basal Cytotoicity of Four Insect Sex Pheromones in CHO- K1 Cells. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 68: 302- 308.

Bayoumi, A. E., Perez-Pertejo Y, Zidan HZ, Ordóñez, C, Balaña- Fouce, R and Ordóñez, D (2003) Cytotoic effects of two antimolting insecticides in mammalian CHO-K1 cells. Ecotoicol Environ Saf. 55(1): 19-23.

Beijer K and Jernelov A (1986): Sources, transport and transformation of metals in the environment. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. I 2nd ed. *General Aspects*. Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp 68-74.

Berkow SG (1931) Value of surface-area proportions in the prognosis of cutaneous burns and scalds. *Am J Surg* 11:315-320.

Berlin M (1986): Mercury. In: Friberg L, Nordberg GF and vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II 2nd ed. *Specific Metals*. Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp 386-445.

Berlin M and Nordman C (1986): Titanium. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II 2nd ed. *Specific Metals*. Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp 594-609.

Bertholf RL (1988): Zinc. In: Seiler HG and Sigel H (ed): *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*. Marcel Dekker, New York, pp. 787-800.

Berwick P (1970) Dichlorophcnoxyacetic acid poisoning in man. Some interesting clinical and laboratory findings. *JAMA* 214:1114-1114.

Bhattacharya, MH, Whelton, BD, Peterson, DP et al (1988): Skeletal changes in multiparous mice fed a nutrient-sufficient diet containing cadmium. *Toxicology*. 50: 193-204.

Bidstrup PL, BonnerJA and Beckelt AG (1953) Paralysis following poisoning by a new organic phosphorus insecticide (Mipafox). *Br. Med. J.* 1:1068-1072.

Birchall J and chappell J (1988): The chemistry of aluminium and silicon in relation to Alzheimer's disease. *Clin Chem* 34:265-267.

Bond GG and Rossbacher R (1993) A review of potential human carcinogenicity of the chlorophenoxy herbicides MCPA. MCPP and 2,4-DP. *Br J Ind. Med.* 50:340-348, 1993.

Bond GG, Welterslroem NH. Roush GJ, et al (1988) Cause specific mortality among employees engaged in the manufacture, formulation or packaging of 2.4-dichlorophenoxyacetic acid and related salts. *Br. J. Indust. Med.* 45:98-105.

Bonsall .JL (1985). Measurement of occupational exposure to pesticides, in Turnbull GS (ed): *Occupational Hazards of Pesticide Use*. London: Francis and Taylor, pp 13-33.

Boon-Long J. Glinsukon T et al (1986). Toxicological problems in Thailand, in Ruchirawal M. Shank RC (eds) *Environmental Toxicity and Carcinogenesis*. Bangkok: Text and Journal Corp., p 283-293.

Boyd MR and Neal RA (1976): Studies on the mechanism of toxicity and of development of tolerance to the pulmonary toxic H-naphthylthiourea (ANTU). *Drug Metab. Dispos* 4:314-322.

Boyland, E. and Goulding, G. (1968): *Modern Trends in Toxicology*, Butterworths, London.

Branch RA and Jacqz. F (1986). Subacute neurotoxicity following long-term exposure to carbaryl. *Am .J. Med.*-80:741-746.

Bridges BA. Moltersliead RP, Rothwell MA and Green MHL (1972): Repair-deficient bacterial sirains suilal'ile lor niulagenicily screening: tests with the fungicide captan. *Chem Biol. Interact.* 5:77-84.

Brooks GT (1974): *Chlorinated Insecticides. Technology and Application.* Cleveland, Ohio: CRC, vol l.pp 12-13.

Brown EB (1983): Therapy for disorders of iron excess. In Sarkar B (ed): *Biological Aspects of Metal Related Diseases*. Raven Press, New Yorki, pp. 263-278.

Brown MM, Rhyne BC, Goyer RA and Fowler BA (1976): Intracellular effects of chronic arsenic administration on renal proximal tubule cells. *J Toxicol Environ Health*. 1: 505-514.

Browning E (1969): Toxicity of Industrial Metals, 2nd ed. Butterworths, London.

Buchel KH (ed) (1983) *Chemistry of Pesticides.* New York: Wiley.

Buchet JP Roels H Bernad A and Lauwerys R (1980): Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium or mercury vapor. *JOM* 22: 471-750.

Buckingham WA (1982): *Operation Ranch Hand: The Air Force and Herbicides in Southeast Asia,* 1961-1971. U.S. Air Force. Washington. D.C.

Bull DL (1972): *Metabolism of organophosphorus insecticides in animals and plants.* Residue Rev 43:1-22.

Cam C and Nigogosyan G: (1963) Acquired toxic porphyria culanea tarda due to hexachlorobenzene. *JAMA*. 183:S8-91.

Campbell S (1968): Paraquat poisoning. *Clin. Toxicol.* 1:245-249.

Cannon SB. Veasey JM Jr. Jackson RS. et al (1978): Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am. J. Epidemiol.* 107:529-537.

Cantor KP (1982): Farming and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: acase-control study. Int. *J. Cancer* 29:239-247.

Carson R (1962): *Silent Spring* Boston:Houghton Mifflin.

Casida JE Gammon DW et al., (1983). Mechanisms of selective action of pyrethiroid insecticides. *Annu Rev Pharmacol. Toxicol.* 23:413-438.

Cavanagh JB (1954). The toxic effects of tri-ortho-cresy] phosphate on the nervous system, an experimental study in hens. *J. Neurol Neurosur Psychiary.*17:163-172.

Centers for Disease Control Veterans Health Studies (1988): Serum 2.3,7,8-tetrachlorodibenxo-p-dioxm levels in U.S. Army Vietnam-era veterans. *JAMA*. 260:1249-1254.

Cepleanu, F., Hamburger, M. O., Sordat, B., Msonthi, J. D., Gupta, M. P., Saadou, M. and Hostettman, K. (1994): Screening of tropical medicinal plants for molluscicidal, larvicidal, fungicidal and cytotoxic activies and brine shrimp toxicity. *Int. J. Pharmacol.* 32: 294-307.

Chambers JE. and Levi PE (1992): *Organophosphates. Chemistry, Fate and Effects*. New York: Academic Press.

Chan WY tease LA, Liui HC and Rennert OM (1983): Cell structure studies in Wilson's disease. In Sarkar B (ed): *Biological Aspects of Metal Related Disease.* Raven Press, New Yorki, pp.147-158.

Chan, HM, ZhuLF, Zhong R et al (1993): Nephrotoxicity in rats following liver transplantation from cadmium-exposed rats. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 123: 89-96.

Chang LW, Reuhl KR and Lee GW (1977). Degenerative changes in the developing nervous system as a result of in utero exposure to methylmercury. *Environ Res* 14:414-423.

Cherian MG and Rodgers K (1982): Chelation of cadmium from metallothionein in vivo and its excretion in rats repeatedly injected with cadmium chloride. *J Pharmacol Exp Ther* 222: 699-704.

Chernoff N. Kavlock RJ, Kalhrein JR, et al (1975): Prenatal effects of dieldrin and photodieldrin in mice and rats. *Toxicol. Appl Pharmacol.* 31:302-308.

Childs AF, Davies DR. Green AL. and Rutland JP (1955): The reactivation by oximes and hydroxamic acids of cholinesterase inhibited by organophosphorus compounds. *Br. J. Pharmacol Chemother.* 10:462-465.

Chiu, S. F. (1995): *Melia toosendan* Sieb. & Zucc., in *The Neem Tree* (Schumtterer, H., ed.), VCH, Weinheim, Germany pp. 642-646.

Choie DD and Richter GW (1980): Effect of lead on the kidney. In Singal RO and Thomas JA (eds): *Lead Toxicity*. Urban and Schwaezenberg, Baltimore.

Choie DD Longenecker DS and Del Campo A (1981): Acute and chronic cisplatin neophropathy in rats. *Lab Invest.* 44:397-402.

Chopra, R. N., Badhwar, R. L. and Ghosh, S. (1968): in *Poisonous Plants of India, vol. 1.* (Pravad, J., ed.), Indian Council of Agricultural Research, New Delhi, pp. 248-270.

Clark DG and Hurst EW: (1970). The toxicity of diquat. *Br .J. Ind. Med.*27:51-55.

Clark DG, McEligott TF. and Hurst EW (1966): The toxicity of paraquat. *Br .J. Ind. Med.* 23:126-132.

Clark JM and, Matsumura F (1982): Two different types of inhibitory effects of pyrethroids on nerve Ca and Ca-Mg-ATPase activity in the squid, *Loligo pealei.* Pestic Biochem Physiol.18:180-190.

Clarkson TW, Friberg L, Hurch JB and Nylander M (1988): The prediction of intake of mercury vapor from amalgam. In Clarkson TW, Friberg L, Nordberg GF and Sager P (eds): *Biological Monitoring of Metals.* Plenum Press, New York, pp. 247-264.

Clement JG (1994): Toxicity of the combined nerve agents GB/GF in mice: Efficacy of atropine and various oximes as antidotes. *Arch. Toxicol.* 68:64-66.

Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, et al (1978): Treatment of chlordecone (Kepone) toxicity with cholestyramine. *N Engl J. Med* 298:243-248.

Columbano A, Ledda GM, Siriqu P et al (1983): Liver cell proliferation induced by a single dose of lead nitrate. *Am J Pathol* 110: 83-88.

Committee on Scientific and Regulatory Issues Underlying Pesticide Use Patterns and Agricultural Innovation (1987): *Regulating Pesticides in Food.* Washington, DC: National Academy Press.

Copplestone JF (1988): The development ol' the WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard. *Bull WHO* 66:545-551.

Corbett JR (1974): *The Biochemical Mode of Action of Pesticides.* New York Academic Press.

Costa M (1980): Carcinogenesis Testing. Principles and *In Vitro* Methods. Humana Press, Cvlifton, NJ.

Cotzias GC, Papavasiliou PS Ginos et al (1971): Metabolic modification of Parkinson's disease and chronic manganese poisoning. *Annu Rev Med* 22: 305-336.

Council on Scientific Affairs (1988): Cancer risk of pesticides in agricultural workers. *JAMA* 260:959-966.

Courtney KD and Moore JA (1971): Teratology studies with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2, 3, 7, 8-tetra-chloroclibenzo-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20:396-403.

Courtney KD.Gaylor DW, Hogan MD.et al (1970): Teratogenic evaluation of 2,4,5-T. *Science* 168:864-866.

Cox C, Clarkson TW March et al (1989): Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury: an application of a single compartment model to single strand hair analysis. *Environ Res* 49: 318-332.

Cox M and Singer I (1981): Lithium. In: Bronner F and Coburn JW (eds): *Disorders of Mineral Metabolism.* Academic Press, Inc., New York, pp. 369-438.

Coye MJ., Lowc JA, and Maddy KT (1986): Biological monitoring of agricultural workers exposed to pesticides. 1. Cholinesterase activity determinators. *J. Occup.* Med. 28:619-627.

Cranmer MF (1986): Carbaryl. A toxicological review and risk analysis. *Neurotoxicology* 1:247-332.

Cremlyn R (1978): *Pesticides. Preparation and Mode of Action.* New York: Wiley.

Crum JA, Bursian SJ, Aulerich RJ and Brazelton WE (1993): The reproductive effects of dietary heptachlor in mink (*Mustela Arch Environ Contam Toxicol* 24:156-164.

Curley A, Sedlak VA, Girling EF, et al (1971): Organic mercury identified as the cause of poisoning in humans and hogs. *Science* 172:65-67.

Dale WE and Quinby GE (1963): Chlorinated insecticides in the body fat of people in the United States. *Science* 142:593-595.

Daniel JW and, Gage JC (1966): Absorption and excretion of diqual and paraquat in rats. *Br. J. Ind Med* 23:133-136.

Dauterman WC and Main AR (1966): Relationship between acute toxicity and in vitro inhibition and hydrolysis of a series of homologs of malathion. *Toxicol Appl Pharmacol* 9:408-418.

Davies DS, Hawksworth GM and Bennelt PN (1977): Paraquat poisoning. *Proc Eur Soc Toxicol* 18:21-26.

Davies JE, Edmundson WF, Schncider N.I. and Cassady JC (1972): Problems of prevalence of pesticide residues in humans, in Davies JH. Edmundson WF (eds): *Epidemiology of DDT.* Mount Kisco, NY:Futura,pp 27-37.

Davies NT (1980): Studies on the absorption of zinc by rat intestine. *Br J Nutr* 43:189-203.

Davis JW and Fann WE (1971): Lithium. *Annu. Rev. Pharmacol.* 11: 285-298.

DeAmicis, C. V., Dripps, J. E., Hatton, C. J. and Karr, L. L. (1997): Physical and Biological properties of the spinosyns: novel macrolide pest control agents from fermentation, in *Phytochemical for Pest Control* (Hedin, P. A., Hollingworth, R., Masler, E. P., Miyamoto, J. and Thompson, D., eds.), American Chemical Society, Washington, DC. pp. 144-154.

DeBoni U, Otvos A, Scott, JW and Crapper D (1976): Neurofibrillary degeneration induced by systemaluminium. *Acta Neuropathol.* 35: 285-294.

Desaiah D (1977): Effects of pentachlorophenol on the ATPases in rat tissue. in Rao KR (cd): *Pentachlorophenol.* New York: Plenum, pp 277-283.

Desi I, Goncxi L, Simon C, et al (1974): Neurotoxicologic studies of two carbamate pesticides in subacute animal experiments. *Toxicol Appl Pharmacol.* 27:465-476.

DHEW (1977): Occupational Diseases: A guide to Their Recognition. U.S. Department of Health Education and Welfare, Publication No. 77-1811. Washington, DC, p. 305.

Doll, R, Matthews JD and Morgan LG (1977): Cancer of the lung and nasal sinuses in nickel workers: reassessment of the period of risk. *Br J Ind Med* 34: 102-106.

Dorian, C., Gattone VH and Klaasen CD (1995): Discrepancy between the nephrotoxic potencies of cadmium-metallothionein and cadmium chloride and renal concentration in the proximal convulted tubules. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130: 161-168.

Dost, F.N., S.L. Wagner, J.M. Witt, and M. Heumann (1985): Toxicological Evaluation of Dimilin (Diflubenzuron). Oregon State University, Extension Service Toxicology Information Program, Department of Agricultural Chemistry, Corvallis, OR.

DuBois KP (1948): New rodenticidal compounds. *J. Am. Pharm Assoc.* 37:307-310.

DuBois KP. Doull J. Salerno PR and Coon JM (1949): Studies on the toxicity and mechanisms of action of p- nitro-phenyl-diethyl-thionophosphate (Parathion): *J. Pharmacol Exp. Ther.* 95:75-91.

Dudley AW Jr and Thapar NT (1972): Fatal human ingetlion of 2,4-D, a common herbicide. *Arch Pathol.* 94:270-275.

Durham WF.Wolle HR. Elliott JW (1972): Absorption and excretion of parathion by spraymen. *Arch Environ Health* 24:381-387.

Eckberg, T. B., Cranshaw, W. and Sclar, D. C. (1994): Evaluation of neem insecticides and persistence for control of forest tent caterpillar, Ft. Collins, CO. Arthropod Manage. Tests: 1995, 20, 327.

Ecobichon D.I and Saschenhrecker PW (1969): The redistribution of stored DDT in cockerels under the influence of food deprivation. *Toxicol Appl Pharmacol.* 5:420-432.

Ecobichon D.I. (1979): Hydrolylic mechanisms of pesticide degradation, in Geisshuhler II (ed): *Advances in Pesticide Science. Biochemistry of Pests and Mode of Action of Pesticides, Pesticide Degradation,*

Pesticide Residues and Formulation Chemistry. New York: Pergamon, part 3. pp 516-524.

Ecobichon DJ (1994 a): Organophosphorus ester insecticides, in Ecobichon DJ, Joy RM: *Pesticides and Neurological Diseases*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC, 1994a, pp 171-249.

Ecobichon DJ (1994 b): Carbamic acid ester insecticides, in Ecobichon DJ.Joy RM: *Pesticides and Neurological Diseases*,2nd ed. Boca Raton, FL: CRC. pp2.51-289.

Ecobichon DJ (1994 c): Fungicides, in Ecobichon DJ, Joy RM: *Pesticides and Neurological Diseases*. 2d ed. Boca Raton, FL: CRC, pp 313-351.

Ecobichon DJ and MacKenzie DO (1974): The uterotropic activity of commercial and isomerically pure chlorobiphenyls in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 9:85-95.

Ecobichon DJ and Saschenhreckcr PW (1968): Pharmacodynamic study of DDT in cockerels. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 46:785-794.

Ecobichon DJ, Joy RM (1994): *Pesticides and Neurological Diseases*, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC, 1994.

Ecobichon DJ. Ozere RL, Reid E and Crocker JFS (1977): Acutc fenitrothion poisoning. *Can Med Assoc.J* 116:377-379.

Ecobichon, D. J. (1996): Toxic Effects of Pesticides, In: Casarett & Doull's Toxicology, *The Basic Science of Poisons*, 5th edition (C. D. Klaassen, ed.), McGraw Hill, New York, USA.

Edington N. and Howell JM (1969): The neurotoxicity of sodium diethyl-diethiocarbamate in the rabbit. *Acta Neuropathol*. 12:339-346.

Edmiston S and Maddy KT (1987): Summary of illnesses and injuries reported in California by physicians in 1986 as potentially related to pesticides. *Vet. Hum. Toxicol*. 29:391-397.

Edwards R. Ferry DC and Temple WA (1991): Fungicides and related compounds, in Hayes WJ Jr, Laws ER Jr (eds*): Handbook of Pesticide Toxicology. Classes of Pesticides*. New York: Academic, vol. 3,pp 1409-1470.

Egan H, Goulding R, Toburn J and Tatton JOG (1965): Organochlorine residues in human fat and human milk. *Br Med J* 2:66-69.

Eisler R (1989): Pentachlorophenol Hazards to Fish, Wildlife and. Invertebrates: A Synoptic Review. U.S. Department of the Interior, Fish and Wildlife Service. Biological Report 85 (1.17), April, 1989.

Eldefrawi MES, Sherby SM, Abalis IM and Eldefrawi AT (1985): Interactions of pyrethroid and cyclodiene insecticides with nicotinic acetylcholine and GABA receptors. *Neurotoxicology* 6:47-62.

Elinder CG and Friberg L (1986): Cobalt. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II 2nd ed. *Specific Metals*. Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp 211-232.

Ellenhorn MJ and Barceloux DG (1988): Pesticides in Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York: Elsevier.pp 1081-1108.

Ellioll M. Janes NF. Kimmel EC. and Casida JE (1972): Metabolic fate of pyrethrin I. pyrethrin II and .allethrin administered orally to rats. *J. Agric. Food Chem.* 20:300-313.

Elliott M (1976): Future use of natural and synthetic pyrethroids, in Melcalf RL, McKelvey JJ Jr (eds): The Future for Insecticides: Needs and Prospects. New York: Wiley, pp 163-193.

Ellis KJ Cohn SH and Smith T (1985): Cadmium inhalation exposure estimates: Their significance with respect to kidney and liver cadmium burden. *J Toxicol Environ Health* 15: 173-187.

Englehard H and Erdmann WD (1964): Beziechangen zwischen chemischer struklur und cholineslerase reaktivierendes wirksamkeit hei eincn reiheneuer hisquarlarer pyridin-4-aldoximc. *Arznem Forsch* 14:870-875.

Enterline PE and Marsh GM (1980): Mortality studies of smelter workers. *Am J Ind Med.* 1 : 251-259.

Environmental Protection Agency. July 20, (1990): Pesticide Fact Sheet Number 89.2: Avermectin B1. US EPA, Office of Pesticide Programs, Registration Div., Washington, DC.

EPA (1980): Carbaryl Decision Document. U.S. Environmental Proteclion Agency. Government Printing Office, Washington, D.C'.

EPA (1981): Health Assessment Document for Cadmium. EPA 60/8-81/023. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

EPA (1986): Air Quality Criteria for Lead. Vols. I-IV. EPA 600/8-83/02aF. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

EPA (1987 b): Special Report on Ingested Inorganic Arsenic: Skin Cancer and Nutritional Essentiality. Risk Assessment Form. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.

EPA (1989 b): Supplement to the 1986 EPA Air Quality Criteria for Lead. Vol.I Addendum EPA/600/8-89/049A. Office of Health and Environmental Assessment, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC., pp A1-A67.

EPA (2002) Chemicals Evaluated for Cracinogenic Potencial. Science Information Management Branch, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs. 15 August, pp. 1-31. (***Personal Communication***).

Eriksson M, Hardell L, Berg NO, et al (1981): Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: a case-referent study, *Br J. Indust Med.* 38:27-33.

Escoubas, P., Lajide, L. and Mizutani, J. (1994): Insecticidal and antifeedant activities of plant compounds: potential leads for novel pesticides, in *Natural and Engineered Pest Management Agents* (Hedin, P. A., Menn, J. J. and Hollingworth, R. M., eds.), American Chemical Society, Washington, DC, pp. 162-171.

Eto M (1974): Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry. Cleveland. OH: CRC.

Feldman RJ. and Maihack HI (1974): Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol Appl. Pharmacol.* 28: 126-132.

Ferraz HB, Berlolucci PHF. Pereira .IS, et al (1988): Chronic exposure to the fungicide maneb may produce symptoms and sign of CNS manganese intoxication *Neurology* 38:550-553.

Fest C and Sclimidt K (1973): The Chemistrv of Organophosphorus Insecticides. New York: Springer-Verlag.

Fiserova-Bergcrova V, Radomski JL. Davies JE, Davis JH (1967): I.evels of chlorinated hydrocarbon pesticides in human tissues. *Indust Med Surg.* 36:65-70.

Fishbein L (1977): Toxicology of selenium and tellurium. In: Goyer RA and Mehlman MA (eds): *Toxicology of Trace Metals*. John Wiley & Sons, New York, pp. 191-240.

Fishbein L (1981): Sources, transport and alteration of metal compounds: an overview. I. Arsenic, beryllium, cadmium, chromium and nickel. *Environ Health Perspect.* 40: 43-64.

Fisher, R. A. and Yates, F. (1963): Statistical Tables for Biological, Agricultural and Medical Research, Hafner Publishing Company, New York.

Fluharty Al and Sanadi DR (1961): On the mechanism of oxidative phosphorylation. II. Effect of arsenite alone and in combination with 2,3-dimercaptopropanol. *J Biol Chem* 236: 2772-2778.

Fonseca RG, Resende LAL, Silva MD and Camargo A (1993): Chronic motor neuron disease possibly related to intoxication with organochlorine insecticides. *Acta Neurol Scand.* 88:56-58.

Forget G (1989): Pesticides: necessary but dangerous poisons. IDRC Rep. 18:4-5.

Forget G, Goodman T and deVilliers A (eds) (1993): Impact of Pesticide Use on Health in Developing Countries. Ottawa, Canada: International Development Research Center.

Fowler BA (1982): Indium and thalium in health. In Rose J (ed): *Trace Metals in Human Health.* Butterworth, London, pp. 74-82.

Fowler BA and Vouk V (1986): Bismuth. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals,* Vol. II 2nd ed. *Specific Metals.* Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp. 117-129.

Fowler BA and Weissberg, JB (1974): Arsine poisoning. *N Engl J Med* 291:1171-1174.

Frank R, Campbell RA and Sirons GJ (1985): Forestry workers involved in aerial application of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D): exposure and urinary excretion. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 14:427-435.

Franklin CA. Fcnskc RA, Cireenhaigh R. et al (1981): Correlation of urinary pesticide metabolite excretion with estimated dermal contact in the course of occupational exposure to guthion. *J. Toxicol Environ Health.* 7:715-731.

Frawley JP, Fuyat HN. Hagan EC. et al (1957): Marked potentiation in mammalian toxicity from simultaneous admi nisitration of two anticholinesterase compounds. *J. Pharmacol Exp. Ther.* 121:96-106.

Frear DEH (1969): Pesticide Index, 4th ed. State College, PA: College Science.

Friberg L and Lener J (1986): Molybdenum. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals,* Vol. II 2nd ed. *Specific Metals.* Elsevier Scientific Publ. Amsterdam.

Fukuto TR (1972): Metabolism of carbamate insecticides. *Drug Metab Rev.* 1:117-147.

Furst A (1981): Bioassay of Metals for carcinogenesis; whole animals. *Environ Health Perspect.* 40:83-91.

Gaines TB (1969): Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 14:515-534.

Gammon DW, Brown MA and Casida JE (1981): Two classes of pyrethroid action in the cockroach. *Pestic Biochem Physiol* 15:181-191.

Gammon, D. W., Lawrence, L. J. and Casida, J. E. (1982): Pyrethroid toxicology: protective effects of diazepam and phenobarbital in the mouse and the cockroach. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 66(2):290-6

Gee J (1992): Iraqui declarations of chemical weapons: How much did they really have and what is it? Fourth International Symposium on Protection Against Chemical Warfare Agents, Stockholm, June 8-12,1992.

Gehring PJ, Watanabe PG and Blau GE (1976): Pharmacokinetic studies in evaluation of the toxicological and environmental hazard of chemicals, in Mehlman MA, Shapiro RE, Blumenthal H (eds):New Concept in Safety Evaluation. New York: Wiley, pp 195-270.

Gershon S and Shaw FTI (1961): Psychiatric sequelae of chronic exposure to Organophosphorus insecticides. *Lancet* 1:1371-1374.

Ghadially FN, Lalonde JA and Yang-Steppuhn, S (1982): Uraniosomes produced in cultured rabbit kidney cells by uranyl acetae. *Virchow Arch* (Cell Pathol.) 39:21-30.

Gilman, W (1962): Metal carcinogenesis. II. Study on the carcinogenicity of cobalt, copper, iron and nickel compounds. *Cancer Res.* 22:158-170.

Glickman AH and Casida JE (1982): Species and structural variations affecting pyrethroid neurotoxicity. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 4:793-799.

Gochfeld M (1988): New light on the health of Vietnam veterans. *Environ Res.*47:109-111.

Goldman LR, Beller M and Jackson RJ (1990 a): Aldicarb food poisonings in California, 1985-1988: Toxicity estimates for humans. *Arch Environ Health* 45:141-148.

Goldman LR, Smith DF, Neutra RR, et al (1990 a): Pesticide food poisoning from contaminated watermelons in California, 1985. *Arch Environ Health* 45:229-236.

Goldstein JA, Fridseii M, Under RE. et al (1977): Effects of pentachlorophenol on hepatic drug metabolizing enzymes and porphyria related to contamination with chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. *Biochem Pharmacol* 26:1549-1557.

Goldstein NP, Jones PH, Brown JR (1959): Peripheral neuropathy after exposure to an ester of dichlorophenoxyacelic acid. *JAMA* 171:1306-1309.

Gough M (1986): Dioxin, Agent Orange. The Facts. New York: Plenum.

Goyer RA (1971 a): Lead and the kidney. *Curr. Top. Pathol.* 55: 147-176.

Goyer RA (1971 b): Lead Toxicity: a problem in environmental pathology. *Am J Pathol* 64:167-182.

Gralla, FJ and McIlhenny HM (1972): Studies in pregnant rats, rabbits and monkeys with lithjum carbonate. *Toxicol Appl Pharmacol* 21: 428-433.

Grandjean P and Grandjean E (eds) (1984): *Effects of Organolead Compounds*. CRC Press, Boca Raton.

Greenwald W. Kovasznay K. Collins DN. et al., (1984): Sarcomas of soft tissues after Vietnam service. *J. Natl Cancer Inst.* 73:1107-1109.

Grover R, Cessna, AJ Muir,NI et al., (1986): Factors affecting the exposure of ground rig applicators to 2, 4-dimethylamine salt. *Arch. Environ. Contam Toxicol.* 15:677 686.

Gupta, G., Z. H. Zidan, M. I. Abdel-Megeed, K. A. Mohamed, K. M. Weshahy and A. E. Bayoumi (2002): Seasonal Distribution of Pesticide and Metal Residues in Water and Sediment Samples Collected From Different Locations of Kalubia Governorate, Egypt. *The First Conf. Of*

The Central Agric. Pesticide Lab., 3-5 Sep. 106-118 (2002) Cairo, Egypt.

Guzelian PS (1982): Comparative toxicologv of chlordecone (kepone) in humans and experimenlal animals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 22:89-113.

Haley TJ (1979): Review of the Toxicology of paraquat (1,1 '-dimethyl-4,4'-bipyridinium chloride*). Clin Toxicol. 14*:1-46.

Halley, B. A., Vanden-Heuvel, W. J. A. and Wislocki, P. G. (1993): Environmental effects of the usage of avermectins in livestock. *Veterinary Parasitology* 48: 109-125.

Hansell MM and Ecobichon D.I (1974): Effects of chemically pure chlorobiphenyls on the morphology of rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol.* 28:418-427.

Hardell L and Sandstrom A (1979): Case-control study: soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyaeelic acids or chlorophenols. *Br. J.Cancer* 39:71 1-717.

Hardell L, Eriksson M. Lenner P and Lundgren E (1981): Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 43:169-176.

Hartley G.S and WesI TF (1969): Chemicals for Pest Control. Oxford. England Pergamon. p. 26.

Hay A (1982): The Chemical Scythe. Lessons of 2, 4, 5-T and Dioxin. New York: Plenum.

Hayes RL (1988): Gallium In Seiler HG and Sigel N (eds): *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds.* Marcel Dekker, New York, pp. 297-300.

Hayes W.I Jr (1959): The pharmacology and toxicology of DDT. in Muller P (ed): The Insecticide DDT and Its Importance. Basel: Birkliau.ser Verlag. vol 2. pp 9-247.

Hayes W.I Jr (1971): Insecticides, rodenticides and other economic poisons, in DiPalma .IR (ed): Drill's Pharmacology in Medicine 4th ed. New York: McGraw-Hill. pp 1256-1276.

Hayes W.I Jr (1982): Pesticides Studied in Man. Baltimore: Williams & Wilkins.

Hayes WJ Jr, Dale WE and Pirkle CI (1971): Evidence of the safety of long-term high, oral doses of DDT lor man. *Arch Environ Health* 22:19-35.

Hayes, A. W. (1989): Practical Considerations in the Conduct of Chronic Toxicity Studies, In: *Principles and Methods of Toxicology*, Second Edition (A. W. Hayes, ed.) Raven Press, New York, pp.237-250.

Hayes, A. W. (1994): Short-term Repeated Dosing and Subchronic Toxicity Studies, In: *Principles and Methods of Toxicology*, Third Edition (A. W. Hayes, ed.) Raven Press, New York, pp.649-672

Hayes, W. J. (1975): General principles: Dosage and other factors influencing toxicity, In: *Toxicology of Pesticides* (W. J. Hayes, ed.), Wavely Press, USA, pp. 37-100.

Hayes, W. J. and Laws E. R. (eds.). (1990): *Handbook of Pesticide Toxicology, Classes of Pesticides*, Vol. 3. Academic Press, Inc., NY.

He F, Sun J, Han K, et al (1988): Effects of pyrethroid insecticides on subjects engaged in packaging pyrethroids. *Br J Indust Med* 45:548-551.

He F, Wang S, Liu L, et al (1989): Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol* 63:54-58.

Heath DF (1961): *Organophosphorus Poisons. Anticholinesterases and Related Compounds.* London: Pergamon.

Hemavathi E and Rahiman MA (1993): Toxicological effects of ziram, thiram and Dithane M-45 assessed by sperm shape abnormalities in mice. *J. Toxicol. Environ Health.* 38:393-398.

Hoar SK, Blair A. Holmes FF.et al (1986): Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 256:1141-1147.

Hogberg J and Alexander J (1986): Selenium. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II 2nd ed. *Specific Metals*. Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp. 482-512.

Holmstedt B (1959): Pharmacology of Organophosphorus cholinesterase inhibitors. *Pharmacol Rev* I 1:567-688.

Hutson DH, Akintonwa DAA and Halhway DE (1967): The metabolism of 2,chloro-l-(2',4',dichlorophenyl) vinyl diethylphosphate (chlor-fenvinphos) in the dog and rat. *Biochem .J* 102:133-142.

IARC (1977): Monographs on the Evaluation of 'Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Some Fumigants the herbiciees 2,4-D and 2, 4, 5-T , chlorinated Dibenzodioxins and Miscellaneous Industrial Chemicals. Lyons. France: International Agency lor Research on Cancer, vol 15.

1ARC (1974): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Some Organochlorine Pesticides. Lyons, France: International Agency for Research on Cancer, vol 5.

1ARC (1976): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Some Carbamates, Thiocarhamates and Carbazines. Lyons, France: International Agency lor Research on Cancer, vol 12.

IARC (1987): Monograph on the Evaluation of Carcinogenicity: An Update of IARC Monographs, Vol. 1-42, Suppl. 7. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

IARC (1994): *Monograph on the Evaluation of Risks to Humans. Cadmium, Mercury, Bryllium and the Glass Industry.* Lyons: International Agency for Research on Cancer, vol. 58.

Innes JRM. Ulland BM. Valeric MG. (1969): Bioassav of pesticides and industrial chemicals lor tumorigenicily in mice: a preliminary note *J Natl Cancer Inst.* 42:1101 1114.

Isman, M. B. (1995): Leads and prospectes for the development of new botanical insecticides. *Rev. Pestic. Toxicol.* 3: 1-20.

Isman, M. B. (1997): Neem and other botanical insecticides: barriers to commercialization. *Phytoparasitica* 25: 339-344.

Israeli R.Seulsky M.Tiberin P (1983): Acute intoxication due to exposure to maneh and zineb. A case with behavioral and central nervous system changes. *Scand J Work Environ Health* 9:47-51.

Jacobson, M. (1989): Pharmacology and toxicology of neem, in *Focus on Phytochemical Pesticides* (Jacobson, M., ed.), CRC, Boca Raton, FL, pp. 133-183.

Jager G (1983): Herbicides, in Buchel KH (ed): *Chemistry of Pesticides*. New York: Wiley. pp 322-392.

Jeyaratnam J (1993): Occupational health issues in developing countries, *Environ Res* 60:207-212.

Johnson MK (1982): The target for initiation of delayed neurotoxicily by organophosphorus esters: Biochemical studies and Toxicological applications, in Hedgson E, Bend JR, Philpot RM (eds): *Reviews of biochemical Toxicology*. New York Elsevier. vol 4. pp 141 212.

Johnson RL, Gehring PJ. Koeiba R.I. Seliwetz. HA (1973): Chlorinated ddibenzodioxins and and pentachlorophenol. *Environ Health Prospect* 5:171-175.

.Johnson MK, Willems JL. DeBisschop IIC, et al (1985): Can soman cause delayed neuropathy.? *Fundam Appl Toxicol* 5:S180-S181.

Johnson, JL, Jenoes HP and Rajagopalan KV (1977): *In Vitro* reconstitution of demolybdosulfite oxidase by a molybdenum cofactor from rat liver and other sources. *J Biol Chem* 252: 4994-5003.

Jones EC. Growe GH and Naiinan SC (1984): Prolonged anticoagulalion in rat poisoning. *JAMA 252*:3005-3007.

Jones SG Singh PK and Jones MM (1988): Use of the Topliss scheme for the design of more effective chelating agents for cadmium decorporation. *Chem Res Toxicol* 1: 2234-2237.

Jorens PG and Schepens PJC (1993): Human pentachlorophenol poisoning. *Hum Exp Toxicol* 12:479-495.

Joy RM (1994 a): Chlorinated hydrocarbon insecticides, in Ecohichon D.I.Joy RM: *Pesticides and Neurological Disease* 2nd ed. Boca Ralon. FL: CRC.

Joy RM (1994 b): Pyrethrins and pyrethroid insecticides, in Ecobichon D.I. Joy RM: *Pesticides and Neurological Diseases*, 2nd ed. Boea Ralon. FL:CRC,pp291-312.

Kagey BT, Bumgraner JE and Creason J (1977): Arsenic levels in maternal-fetal tissue sets. In Hemphill, O.D (ed): *Trace Substances in Environmenatl Health XI*. University of Missouri Press, Columbia, pp. 252-256.

Kamrin, M. A. (1997): Pesticide Profiles: Toxicity, Environmental Impact and Fate. (M. A. Kamrin, ed.), CRC Press, New York.

Katona IS and Wason S (1986): Anticoagulant rodenticides. Clin Toxicol Rev 8: 1-2.

Kazantzis, G (1981): Role of cobalt, iron, lead, manganese, mercury, platinium, selenium and titanium in carcinogenesis. *Environ Health Perspect.* 40: 143-161.

Keane WT and Zavon MR (1969): The total body burden of dieldrin. *Bull Environ Contam Toxicol.* 4:1-16.

Keen, CL and Leach RM (1988): Manganese. In Seiler HG and Sigel N (eds): *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*. Marcel Dekker, New York, pp. 405-415.

Kewitz H and Wilson IB (1956): A specific antidote against lethal alkylphosphate intoxication. *Arch Biochem Biophys*. 60:261-263.

Khamay, B. P. S. and O' Connor, NB. (1993): Progress in developing insecticidesfrom natural compounds, in *Phytochemistry and Agriculture* (van Beek, T. A. and Breteler, H., eds.), Clarendon, Oxford, pp. 40-61.

Kido, T, Honda R , Tsuritani I et al (1988): Progress of renal dysfunction in inhabitants environmentally exposed to cadmium. *Arch Environ Health* 43: 213-217.

Kilgore W (1988): Human exposure to pesticides, in Newberne I'M. Shank RC. Ruehirawat M (eds): International Toxicology Seminar Environmental Toxicology. Bangkok: Chulabhorn Research Institute and Mahidol University.

Kilgore WW and Akesson NB (1980): Minimizing occupational exposure to pesticides: populations al exposure risk. *Residue Rev* 75:21-31.

Kirby C (1980): The Hormone Weedkillers. Croydon. UK: BCPC Publ.

Kirst, H. A., Michel, K. H., Mynderse, J. S., Chio, E. H., Yao, R. C., Nakatsukasa, W. M. et al. (1992): Discovery, isolation and structure elucidation of a family of structurally unique, fermentation derived tetracyclic macrolides, in *Synthesis and Chemistry of Agrochemicals III* (Backer, D. R., Fenyes, J. G. and Steffens, J. J., eds.), American Chemical Society, Washington, DC, pp. 214-225.

Kirst, H. A., Michel, K. H., Mynderse, J. S., Creemer, L. C., Chio, E. H., Yao, R. C. et al. (1991): A83543A-D, unque fermentation-derived tetracyclic macrolides.*Tetrahedron Lett.* 32: 4839-4842.

Kitselman CH (1953): Long-term studies on dogs fed aldrin and dieldrin in sublethal dosages with reference to the histopathological findings and reproduction. *J Am Vet Med Assoc* 123:28-36.

Kjellstrom T, Friberg L and Rahnster B (1979): Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. *Environ Health Perspect.* 28:199-204.

Kociba Rl, Keyes DG and Beyer JE (1978): Results of a two year chronic toxicity and oncogenicity study of 2.3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmaeol* 46:279-303.

Koeslner A (1986): The brain-tumor issue in long-term toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol* 24:139-143.

Kojima, S, Ono H, Kiyozumi M et al (1989): Effect of N-benzyl-D-glucamine dithiocarbamate on th erenal toxicity produced by subacute exposure to cadmium in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 98:39-48.

Kolmodin-Hedman B, Hoglund S, Akerhlom M (1983): Studies on phenoxy acid herbicides. I. Field Study. Occupational exposure to phenoxy acid herbicides (MCPA, dichlorprop, mecoprop and 2.4-D) in agriculture. *Arch Toxicol* 54:257-275.

Koos BJ and Longo LD (1976): Mercury toxicity in the pregnant woman, fetus and newborn infant. *Am J Obst Gynecol* 126:390-409.

Koplovitz 1, Gresham VC. Dochterman LW. et al (1992): Evaluation of the toxicity, pathology and treatment of cyclohexylmethylphosphonofluoridate (CMPF) poisoning in rhesus monkeys. *Arch Toxicol.* 66:622 628.

Kramer W (1983): Fungicides and bacteriocides. in Bucliel KH (ed): *Chemistry of Insecticides.* New York: Wiley, pp 227-321.

Kreppel, H, Bauman JW, Liu J et al., (1993): Induction of metallothionein by arsenicals in mice. *Fund Appl. Toxicol.* 20:184-189.

Kuhr R.I and Dorough HW (1976): *Carbamate Insecticides Chemistry Biochemistry and Toxicology.* Boca Raton. FL: CRC.

Kulkarni AP and Hodgson E (1984): The metabolism of insecticides: the role of monooxygenase enzymes. *Annu Rev Pharmacol* 24:19-42.

Kupfer D and Bulger WH (1976): Studies on the mechanism of estrogenic actions of o,p-DDT: interactions with estrogen receptor. *Pestic Biochem Physiol.* 6:461-470.

Kusic R. Jovanovic D. Randjelovic S. et al (1991): HI-6 in man: Efficacy of the oxime in poisonning by organophosphorus insecticides. *Human Exp Toxicol* 10:113-118.

Laben RC. Archer T'E, Crosby DG and Peoples SA (1965): Lactational output of DDT fed postpartum to dairy cattle. *J Dairy Sci.* 4S:701-705.

Lambert G and Brodeur J (1976): Influence de certains inducteurs ou de certaines combinaisons d'inducteurs enzymatiques sur I'eliminalion des residus du DDT' chez. Ie rat. *Rev Can Biol* 35:33-39.

Lambrecht RW. Erturk E. Cirunden E, et al (1982): Hepatotoxicity and tumorigenicily of hexachlorobenzene (HCB) in Syrian golden hamsters after subchronic administration. *Fed Proc* 41:329.

Langard S and Norseth T (1986): Chromium. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II 2nd ed. *Specific Metals.* Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp.185-210.

Lange PF Terveer J (1954): Warfarin Poisoiiing. *US Armed Forces J* 5:872-877.

Lankas, G. R and Gordon. L. R. (1989): Ivermectin and Abamectin in Toxicology W. C. Campbell (ed.), Springer-Verlag, NY.

Larew, H. G., Knodel, J. J. and Marion, D. F. (1987): Use of foliar-aaplied neem (*Azadirachta indica* A. Juss) seed extract for the control of the birch leafminer, *Fenusa pusilla* (Lepeletier). *J. Environ. Hort.* 5: 17-19.

Larson, R. O. (1989): Commercialization of neem, in *Focus on Phytochemical Pesticides* (Jacobson, M., ed.), CRC, Boca Raton, FL, pp. 155-160.

Lauwerys RR (1983): *In vivo* tests to monitor body burdens oftoxic metals in man. In Brown S and Savory J (eds): *Clinical Toxicology and Clinical Chemistry of Metals.* Academic Pres. Inc., New York, pp. 113-122.

Lawrence LJ and Casida JL (1982): Pyrethroid toxicology: mouse intercerebral structure toxicity relationships. *Pestic Biochem Physiol* 18:9-14.

Leach LJ, Maynard EA, Hodge HC et al (1970): A five-year inhalation study with uranium dioxide (UO^2) dust. I. Retention and biologic effect in th emonkey, dogs and rat. *Health Phys.* 18:599-612.

LeaheyJP (1985): The Pyrethroid Insecticides. London: Taylor and Francis.

Leake LD, Buckley DS. Ford MG and Salt DW (1985): Comparative effects of pyrethroids on neurones of target and non-target organisms. *Neurotoxicology* 6:99-116.

LeOuesne PM Maxwell 1C and Butterworlh ST (1980): Transient facial sensory symptoms following exposure to synthetic pyrethroids: a clinical and electrophysiological assessment. *Neurotoxicology* 2:1-11.

Lerman SA, Clarkson TW and Gerson RJ (1983): Arsenic uptake and metabolism by liver cells is dependent on arsenic oxidation state. *Chem Biol Interact* 45:401-406.

Lessenger .JE and Riley N (1991): Neurotoxicities and behavioral changes in a 12 year-old male exposed to dicofol, an organochlorine pesticide. *J Toxicol Environ Health* 33:255-261.

Liddle JA, Kimhrough RD. Needham I.L, et al (1979): A falal episode of accidental methomyl poisoning. *Clin Toxicol* 15:159-167.

Lilis R (1981): Long-term occupational lead exposure chronic nephropathy and renal cancer: a case report. *Am J Ind Med* 2: 293-297.

Lipton RA. Klass EM (1984): Human ingestion of a "superwarfarin" rodenticide resulting in prolonged aniieoagulant el'fect. *JAMA* 2.52:3004-3005.

Liu, T. P. (1995): Possible control of chalkbrood and noseme disease of the honeybee with neem. *Am. Bee J.* 134: 195-198.

Longeore ,IR. Samson P'B. Whittendale TW Jr (1971): DDE, thins eggshells and lowers reproductive success of captive black ducks. *Bull Environ Contam Toxicol* 6:485-490.

Lotti M (1992): The pathogenesis of organophosphate polyneuropathy. *Crit Rev Toxicol* 21:465-487.

Lowery, D. T. and Isman, M. B. (1994): Insect growth regulating effects of neemextract and azadirachtin on aphids. *Entomol. Exp. Appl.* 72: 77-84.

Lowery, D. T. and Isman, M. B. (1995): Toxicity of neem to natural enemies of aphids. *Phytoparasitica* 23: 297-306.

Lu M-H. Kennedy GL (1986): Teratogenic evaluation of mancozeb in the rat following inhalation exposure. *Toxicol Appl Pharmacol.* 84:355-365.

Luckey TD, Venugopal B and Hutcheson D (1975): *Heavy Metal Toxicity Safetyand Hormonology.* Academic Press, New York.

Lukens RJ (1971): Chemistry of Fungicidal Action. New York: Springer-Verlag.

Lynge E (1985): A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. *Br J Cancer* 52:259-270.

Madias, NE and Harrington JT (1978): Platinum nephrotoxicity. *Am J Med* 65:307-314.

Mahaffey KR, Aqnnest JL, Roberts JH and Murphy RS (1982): Estimates of blood lead levels: United States 1976-80. Associationh with selected demographic and socioeconomic factors. *N Engl J Med* 307:573-579.

Markovac J and Goldstein GW (1988): Lead activates protein kinase C in immature rat brain microvessel. *Toxicol Appl Pharmacol* 96: 14-23.

Marquis JK (1982): Contemporary Issues in Pesticide Toxicology and Pharmacology. Basel: S Karger AG, pp 87-95.

Marrs TC (1993): Organophosphate poisoning. *Pharmacol Ther* 58:51-66.

Martinez AJ, Taylor JR. Houff SA, Isaacs ER (1977): Kepone poisoning: cliniconeuropathological study, in Roizin L ,Shiraki H,Greevic N.(eds): Neurotoxicology. New York: Raven, pp 443-456.

Matheson DS, Clarkson TW and Gelfand EW (1980): Mercury toxicity (acrodynia) induced by long-term injection of gamma globulin. *J Pediatr* 97: 153-155.

Mathews HB Malsumura F (1969): Metabolic fate of dieldrin in the rat. *J Agric Food Chem* 17: 845-852.

Matsumoto H. Koya G and Takeuchi T (1965): Fetal Minamata disease. A study of two cases of intrauterine intoxication by a methyl mercury compound. *J Neuropathol Exp Neurol.* 24:563~574.

Matsumura F (1985): *Toxicology of Insecticides*. New York: Plenum. pp 122-128.

McBlain WA, Lewin V and Wolfe FH (1977): Estrogeriic effects of the enantiomers of o,p-DDTin Japanese quail. *Cand J Zool.* 5:562-568.

McCord CP. Kilkcr CH and Minslcr DK (1921): Pyrethrum dermatitis: A record of the occurrence of occupational dermatoses among workers in the pyrethrum industry. *JAMA* 77:448-449.

McEwen FL. Stephenson GR (1979): *The Use and Significance of Pesticides in the Environment.*New York: Wiley. pp. 91-154.

McFarland LZ and Laey PB (1969): Physiologic aand endocrinologic effects of the insecticide kepone in the Japanese quail. *Toxicol Appl Pharmacol* 15: 441-450.

McLaughlin, J. L., Zeng, L., Oberlies, N. H., Alfonso, D., Johnson, H. A. and Cummings, B. A. (1997): Annonaceous acetobenins as new natural pesticides: recent progress, in *Phytochemicals for Pest Control* (Hedin, P. A. Hollingworth, R. M., Masler, E. P., Miyamoto, J. and Thompson, D. G., eds.), American Chemical Society, Washington, DC, pp. 117-133.

Meister, R.T. (ed.). (1992): *Farm Chemicals Handbook* '92. Meister Publishing Company, Willoughby, OH.

Melcalfe RL (1972): *Development of selective and biodegradable pesticides.* National Academy of .Science. pp 137-156.

Melcalfe RL (1973): A century of DDT. *J Agric Food Chem.* 21:511-519.

Melnikov NN (1971): Chemistry of pesticides. *Residues Rev.*36:1-480.

Mena I, Kazuko H, Burke K and Cotzias GC (1969): Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology* 19: 1000-1006.

Mendel, M. J., Alford, A. R. and Bentley, M. D. (1991): A comparison of the effects of limonin on Colorado potato beetle, *Leptinotarsa decemlineata*,

and fall armyworm, *Spodoptera frugiperda*, larval feeding. *Enotomol. Exp. Appl.* 58: 191-194.

Menzie CM (1969): Metabolism of Pesticides. Washington, DC: Bureau of Sport Fisheries and Wildlife. Special Scientific Report. Wildlife No. 127.

Mertz W (1969): Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol Rev.* 49: 163-239.

Mertz, F. P. and Yao, R. C. (1990): *Saccharopolyspora spinosa* sp. Nov. isolated from soil collected in a sugar mill rum still. Int. *J. Bacteriol.* 40: 34-39.

Mes J Davies DJ and Turton D (1982): Polychlorinaled biphenyl and other chlorinated hydrocarbon residues in adipose tissue of Canadians. *Bull Environ Contam Toxicol* 28:97-104.

Miettenen JK (1973): Absorption and elimination of dietary mercury (Hg^{++}) and methyl mercury in man. In Miller MW and Clarkson TW (eds): *Mercury Mercurials and Mercaptans.* Charles C. Thomas Publ. Springfield III, p. 233.

Mitchell RA, Chang BF, Huang CH and DeMaster EG (1971): Inhibition of mitochondrial energy linkedfunctions by arsenate. *Biochemistry* 10: 2049-2054.

Moore JA, MeConnell I':l;. Dalgard DW and Harris MW (1979): Comparative toxicity of three halogenated dibenzofurans in guinea pigs, mice and rhesus monkeys. *Ann NY Acad Sci* 320:151-163.

Moore, JF, Goyer RA and Wilson MH (1973): Lead induced inclusion bodies, solubility amino acid content and rtelationship to residual acidic nuclear proteins. *Lab Invest.* 29:488-494.

Mordue (Luntz), A. J. and Blackwell, A. (1993): Review of the activity of azadirachtin. *J. Insect Physiol.* 39: 903-924.

Morgan DP (1982): Recognition and Management of Pesticide Poisonning 3rd ed Publication EPA-540/9-80-005, Washington, DC: US Environmental Protection Agency.

Morgan DP and Roan CC (1970): Chlorinated hydrocarbon pesticide residue in human tissues. *Arch Environ Health* 20: 452-457.

Morgan JP and Penovich P (1978): Jamaica ginger paralysis. Forty-seven year follow-up. *Arch Neurol* 35:530-532.

Morgan, E. D., van der Esch, S. A. Jarvis, A. P., Maccioni, O., Giagnacovo, G. and Vitale, F. (1996): Production of natural insecticidesfrom *Azadirachta* species by tissue culture. Abstract, International Neem Conference, Lawes, Australia.

Morin Y and Daniel P (1967): Quebec beer-drinkers cardiomyopathy: etiological consideration. *J. Can. Med. Assoc.* 97: 926-931.

Morrison HI,Wilkins K, Semericiw R. et al (1992): Herbicide and Cancer. *J Natl Cancer Inst 84*: 1866-1874.

Mullison WR (1986): An Interim Report Summarizing 2,4-D Toxicological Research Sponsored by the Industry Task Force on 2,4-D Research Data and a Brief Review of 2,4-D Environmental Effects Technical and Toxicology Committees of the Industry Task Force on 2,4-D Research Data.

Munro IC.CarloGL,Orr JC.et al (1992): A comprehensive, integrated review and evaluation of the scientific evidence relating to the safely of the herbicide 2,4-D. *J Amr College Toxicol*.11:559-664.

Murphy SD (1969): Mechanisms of pesticide interactions in vertebrates. *Residue Rev* 25:201-221.

Murphy SD (1972): The Toxicity of pesticides and their metabolite in Degradation of Synthetic Organic Molecules in The biosphere. Proceedings of a Conference. Washington. DC: National Academy of Sciences. pp 313-335.

Murphy SD (1980): Toxic interactions with dermal exposure to organophosphate insecticides, in Holmstedt B Lauwerys R, Mercier M. Roberfroid M (eds): *Mechanisms of Toxicity and Hazard Evaluation*. Amsterdam: Elsevier, North Holland Biomedical, pp 615-621.

Murray RE and Gibson JE (1974): Paraquat disposition in rats. guinea pigs and monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 27:283-291.

Murray, K. D., Alford, A. R., Groden, E., Drummond, F. A., Storch, R. H., Bentley, M. D. and Sugathapala, P. M. (1993): Interactive effects of antifeedant used with *Bacillus thuringiensis* var. *san diego* endotoxin on Clorado potato beetle (Coleoptera: Chrysomelidae). *J. Econ. Entomol.* 86:1793-1801.

NagyvaryJ and Bradbury EL (1977): Hypocholesterolemic effects of Al^{3+} complexes. *Biochem Res. Commun*. 2: 592-598.

Namha T Nolte CT Jackrel J and Groh D (1971): Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med* 50:475-492.

Narahashi T (1971): Mode of action of pyrethroids. *Bull WHO* 44:337-345.

Narahashi T (1976): Effect of insecticides on nervous conduction and synaptic transmission, in Wilkinson CF (ed): Insecticide Biochemistry and Physiology. New York: Plenum, pp 327-352.

Narahashi T (1985): Nerve membrane ionic channels as the primary target of pyrethroids *Neurotoxicology* 2:3-22.

Narahashi T, Cranmer JM and Wooley (eds) (1984): Pyrethroids and neuroactive Pesticides, Proceeding of the third International Conference on Neurotoxicology of Selected Chemicals. Sept, 9-12. *Neurotoxicology* 6: 1985.

Narita S Motojuku H Salo J and Mori H (1978): Autopsy in acute suicidal poisoning with diquat dibromide. *J Rural Med.*27: 454-455.

Narnba T and Hiraki K (1958): RAM (pyridine-2-aldoxime methiodide) therapy for alkylphosphate poisoning. *JAMA* 166:1834-1839.

NAS (1980): *Recommended Dietary Allowances*. 9th Rev. Natl. Res Council (ed). National Academy of Sciences, Food and Nutrition Board. Washington, DC, pp. 162-164.

National Academy of Sciences (1987): Regulating Pesticides in Food. The Delaney Paradox. Report of Committee on Scientific and Regulatory Issues Underlying Pesticide Use Pattern and Agricultural Innovation. Washington DC National Academy.

Naumann, K. and Isman, M. B. (1996): Toxicity of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) seed extract to larval honeybees and estimation of dangers from field applications. *Am. Bee J.* 136: 518-520.

Needleman HL, Schell A, Bellinger D et al (1990): Long-term effects of childhood exposure to lead at low dose : an eleven-year follow-up report. *New Engl J Med* 322:83-88.

Neumann R and Peter HN (1987): Insecticidal organophosphate: nature made them first. *Experientia* 43: 1235-1237.

Newman, RA Brody AR and Krakoff IH (1979): Gallium nitrate induced toxicity in the rat: a pharmacologic histopathologic and microanalytical investigation. *Cancer* 44 1728-1740.

Nielsen K, Kaempe B and Jensen-Holm (1965): Fatal poisoning in man by 2,4-dichlorophenoxyacetic. acid (2,4-D). Determination of the agent in forensic materials. *Acta Pharmacol Toxicol.* 22: 224-234.

Nogami, H and Terashima Y (1973): Thallium-induced achondroplasia in the rat. *Teratology*. 8:101-102.

Nogawa K, Kobayashi, E and Honda R (1979): A study of relationship between cadmium concentrations in urine and renal effects of cadmium. *Environ Health Perspect.* 28: 161-168.

Nogawa K, Tsuritani I, Kido T et al (1987): Mechanism for bone disease found in habitants environmentally exposed to cadmium: decreased 1,25-dihydroxy vitamin D level. *Int Arch Occup Environ Health* 59:21-30.

NRC (1992): Neem, in *A Tree for Solving Global Problems* (Ruskin, F. R., ed.), National Academy, Washington, DC, pp. 1-137.

O'Brien RD (1960): *Toxic Phosphorus Esters. Chemistry Metabolism and Biological Effects*. New York: Academic.

O'Brien RD (1967): *Insecticide, Action and Metabolism*. New York: Academic.

O'Flaherty, EJ (1995): Chromium toxicokinetics, In Goyer RA and Cherian MG (eds.): *Toxicology of Metals: Biochemical Aspects*. Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 315-228.

Ohkawa n Oshita H and Myamoto J (1980): Comparison of inhibitory activity of various organophosphorus compounds against acetylcholinesterase and neurotoxic esterase of hens with respect to delayed neurotoxicity. *Biochem Pharmacol* 29: 2721-2727.

Ott MG Holder BB and Olsen RD (1980): A mortality analysis of employees engaged in the manufacture of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid. *J Occup Med* 22:47-50.

Peakall DB (1970): Pesticides and the reproduction of birds. *Sci Amr* 222:72-78.

Pearce NE Smith AH Howard JK et al (1986): Non-Hodkin's lymphoma and exposure to phenoxy herbicides, chlorophenols, fencing work and meat works employment: a case control study. *Br J Indust Med* 43: 75-83.

Petrova-Vergieva T and Invanova-Chemisnanska I (1973): Assessment of the teratogenic activity of dithiocarbamate fungicides. *Food Cosmet Toxicol* 11: 239-244.

Pickering OH Henderson C and Lemke AE (1962): The Toxicity of organic phosphorus insecticides to different species of warmwater fishes. *Trans Am Fish Soc* 91: 175-184.

Pittarelli, G. W., Buta, J. G., Neal, J. W., Jr., Lusby, W. R. and Waters, R. M. (1992): Biological pesticide derived from *Nicotiana* plants. US Patent No. 5, 260,281.

Poland AP Smith D. Metter G and Possick P (1971): A health survey of workers in a 2,4-D and 2,4,5-'!' plant with special attention to chloracne.porphyria cutanea tarda and psychologic parameters. *Arch Environ Health* 22: 316-327.

Prasad AS, Miale A Jr, Farid, Z et al (1963): Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism and anemia. *Arch Intern. Med.* 111: 407-428.

Prull G and Rompel K (1970): EEG changes in acute poisoning with organic tin compounds. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 29:215-222.

Quinby GE Hayes WJ Jr Armstrong JF and Durham WF (1965): DDT storage in The U.S. population. JAMA 191:175-179.

Raizada, R.B., Srivastava, M.K., Kaushal, R. A. and Singh, R. P. (2001): Azadirachtin, a neem biopesticide: subchronic toxicity assessment in rats. *Food Chem. Toxicol.* 39(5):477-83.

Rajasekaran, T., Pereira, J., Ravishankar, G. A. and Venkataraman, L. V. (1996): Repellency of callus derived pyrethrins to mosquito *Cuolex quinquefsciatus* Say and red flour beetle *Tribolium castaneum* Herbst. *Int. Pest Control* 38: 155-159.

Ratnayake, S., Rupprecht, J. K. Potte, W. M. and McLaughlin, J. L. (1991): Evaluation of pawpaw tree, *Asimina tribola* (Annonaceae), as a commercialsource of the pesticidal annonaceous acetogenins, in *New Crops* (Janik, J. and Simon, J. E. eds.), Wiley, New York, pp. 644-648.

Redetzke KA and Applegate HG (1993): Organochlorine pesticides in adipose tissue of persons from El Paso.Texas. *J Environ Health* 56(3):25-27.

Reeves Al (1986): Barium. In: Friberg L, Nordberg GF and Vouk VB (eds): *Handbook on the Toxicology of Metals*, Vol. II 2nd ed. *Specific Metals*. Elsevier Scientific Publ. Amsterdam, pp.84-94.

Reem- Ziada, M.A. (2003) Toxicological Effects of Placental and Lactational Transfer of Certain Pesticides in Rats. M.Sc. Thesis, Faculty of Agriculture, Ain Shams University.

Remold, H. and Mwangi, R. W. (1995): *Melia volkensii* Gurke, in *The Neem Tree* (Schumtterer, H., ed.), VCH, Weinheim, Germany pp. 647-652.

Repetto, M. (1997): Desarollo y evolucion historica de la toxicologia, En:*Toxicologia Fundamental* (M. Repetto, ed.), Diaz de Santos, Madrid, Spain.

Rhodes Ml (1974): Hypoxic protection in paraquat poisoning. A model for respiratory distress syndrome, Chest 66:341-342.

Richter CP (1946): Biological factors involved in poisoning rats with alphanaphthylthiourea (ANTU). Proc Soc Exp Biol Med 63:364-372.

Roels HA, Lauwerys RR Buchet JP et al (1989): Health significance of cadmium induced renal dysfunction: afive-year follow-up. *Br. J. Ind. Med.* 46:755-764.

Rose MS and Smith LL (1977): Tissue uptake of paraquat and diquat. *Gen Pharmacol* 8: 173-176.

Rose MS. Lock liA, Smith I.L and Wyatt I (1976): Paraquat accumulation: tissue and species specificity. *Biochem Pharmacol* 25:429-423.

Rosenstock L, Keifer M. Daniell WE et al (1991): Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. *Lancet* 338:223-227.

Rozman, K. K. and Klaassen, C. D. (1996): Absorption, Distribution and Excretion of Toxicants, In: Casarett & Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, 5th edition (C. D. Klaassen, ed.), McGraw Hill, New York, USA.

Ruzo LO Engel JL and Casida JE (1979): Decamethrin metabolites from oxidative, hydrolytic and conjugative reactions in mice. *J Agric Food Chem* 27:725-731.

Ryan AJ (1974): The metabolism of pesticidal carbamates. *CRC Crit Rev Toxicol* 1:33-54.

Saleh MA, Turner WA, and Casida JE (1977): Polychlorobornane components of toxaphene: structure-toxicity relations and metabolic reductive dechlorination. *Science* 198: 1256-1258.

Santalucito JA and Morrison G (1971): EEG of Rhesus monkeys following prolonged low level feeding of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 19:147-154.

Saracci R Kogvinas M Bertazzi PA et al (1991): Cancer Mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. *Lancet* 338: 1027-1032.

Sawada V, Nagai Y, Ueyama M. Yamamoto E (1988): Probable Toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate. *Lancet* 1: 299.

Schafer, E. W. and Jacobson, M. (1993): Repellency and toxicity of 55 insect repellents to red winged blackbirds (*Angelaus phoeniceus*) *J. Envron. Sci. Health* 18: 493-497.

Schmlid R (1960): Cutaneous porphyria in Turkey. *N Engl J Med* 263: 397-398.

Schmutterer, H. and Singh, R. P. (1995 b): List of insect pests susceptible o neem products, in *The Neem Tree* (Schmutterer, H., ed.) Verlagsgesellschaft, Weinham, GDR, pp.1-29.

Schmutterer, H. and Singh, R. P. (1995 c): Introductory remarks, in *The Neem Tree* (Schmutterer, H., ed.) Verlagsgesellschaft, Weinham, GDR, pp. ix-xii.

Schmutterer, H. and Singh, R. P. (1995): Uses of neem, in *The Neem Tree* (Schmutterer, H., ed.) Verlagsgesellschaft, Weinham, GDR.

Schmutterer, H., ed. (1995 a): *The Neem Tree.* VCH, Weinheim, Germany.

Schoene K (1972): Reaktivicrung von O,O-diathylphosphorylacetylcholinesterase. Reaklivirungs-re-Phosphorylierungs gleichgewicht. *Biochem Pharmacol* 21:163-170.

Schonborn H, Schuster HP, Koessling FK (1971): Klinik und morphologic der akuten peroralen diquatinloxikation (re-lone). *Arch Toxicol* 27:204-216.

Schrader G and Kukenthal H (1937): Farbenfabriken Bayer AG:DBP767153 and 767723.

Schroeder HA and Mitchener M (1972): Selenium and Tellurium in mice. *Arch Environ Health* 24: 66-71.

Schroeder, HA, Nason AP and Tipton IH (1967): Essential trace metals in man: cobalt. *J. Chronic Dis.* 20:869-890.

Schroeder, HA, Nason AP and Tipton IH (1969): Essential trace metals in man: manganese. *J. Chronic Dis.* 21: 815-841.

Schultz KN (1968): Clinical picture and etiology of chloracne. *Arb Med Sozialmed Areitshyg* 3:25-29.

Schumacher MC (1985): Farming occupations and mortality from non-Hodgkin's lymphoma in Utah. *J Occup Med* 27:5X0-584.

Schwetz BA, Norris JM, Sparschu GL et al (1973): Toxicology of chlorinated dioxins. *Adv Chem* 120:55-69.

Schwetz BA, Quasi JF and Keeler PA (1977): Results of two-year toxicity and reproduction studies on pentachlorophenol in rats, in Rao KR (ed): Pentachlorophenol. New York: Plenum, pp 301-315.

Senanayake N and Karalliedde L (1987): Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. *N Engl J Med* 316:761-763.

SenanayakeN Gurunathan G.Hart TB et al (1993): An epidemiological study of the health of Sri Lankan tea plantation workers associated with long-term exposure to paraquat. *Br J Ind Med* 50:257-263.

Shamberger, RJ (1983): *Biochemistry of Selenium.* Plenum Press, New York, p. 243.

Sharp CWM Ottolenghi A and Posner HS (1972): Correlation of paraquat toxicity with tissue concentrations and weight loss of the rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 22:241-251.

Shih TM (1993): Comparison of several oximes on reactivation of soman-inhibited blood, brain and tissue cholinesterase activity in rats. *Arch Toxicol* 67:637-646.

Shimkin MB and Anderson NN (1936): Acute toxicities of rotenone and mixed pyrethrins in mammals. *Proc Soc Exp Biol Med* 34:135-138.

Shono T, Ohsawa K and Casida JE (1979): Metabolism of trans and cis-permethrin, trans- and cis-cypermelhrin and decamethrin by microsomal enzymes. *J Agric Food Chem* 27: 316-325.

Sidell FR (1992): Clinical considerations in nerve agent intoxication, in Somani SM (ed): Chemical Warfare Aynls. New York: Academic. pp 155-194.

Sims, M. (1981): Liquid carbon dioxide extraction of pyrethrins. US Patent No. 4,28,171.

Singer R, Moses M, Valciukas J, et al (1982): Nerve conduction velocity studies of workers employed in the inannlacliire of phenoxy herbicides. *Environ Res* 29:297-311.

Slott V and Ecobichon DJ (1984): An acute and subacute neurotoxicity assessment of trichlorfon. *Can J Physiol Pharmacol* 62:513-518.

Smalley HE, O'Hara PJ, Bridges CH and Radeleff RD (1969): The effects of chronic carboryl administration on the neuromuscular system of swine. *Toxicol Appl Pharmacol* 14:409-419.

Smith LL (1987): The mechanisms of paraquat toxicity in the lung. *Rev Biochem Toxicol* 8:37-71.

Smith MI and Lillie RD (1931): The histopathology of triorthocresyi phosphate poisoning. The etiology of so-called ginger paralysis (third report). Arch Neural Psychiatry 26:976-992.

Smith P and Heath D (1976): Paraquat. *Crit Rev Toxicol* 4:411-445.

Smith, AH, Hopenhayn-Rich C, Bates, MN et al (1992): Cancer risks from arsenic drinking water. *Environ. Health Perspect.* 97:259-267.

Smith, R. and Chaney, W. (1995): Update on leafminer pest control. U. C. Crop Reporter February 3, 1-3.

Smyth, H. Jr., Weil, C. S., West, J. S. and Carpenter, C. P. (1969): An **exploration** of joint toxic action: Twenty-seven industrial chemicals intubated in rats in all possible pairs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14: 340-347.

Solleveld HA, Haseman JK and McConnell EE (1984): Natural history of body weight gain, survival and neoplasia in the F344 rat. *J Natl Can Inst* 72:929-940.

Somani SM Solana RP and Dube SN (1992): Toxicodynamics of nerve agents in Somani SM (ed) Chemical Warfare agents. New Work Academic pp 67-123.

Sorahan T and Waterhouse JAJ (1983): Mortality study of nickel cadmium battery workers by the method of regression models in life tables. *Br. J. Ind. Med.* 40: 293-300.

Sparks, T. C., Kirst, H. A., Mynmderse, J. S., Thompson, G. D., Turner, J. R., Jantz, O. K. et al. (1996): Chemistry and Biology of spinosyns: components of spinosad (Tracer®), the first entry into DowElanco's Naturalyte class of insect control products, in *Proceedings of the 1996 Beltwide Cotton Production Conference, National Cotton Council,* Memphis, TN, pp. 692-696.

Sparks, T. C., Thompson, G. D., Kirst, H. A., Hertlein, M. B., Mynderse, J. S., Turner, J. R. and Worden, V. (1999): Fermentation-Derived Insect Control Agents, In: *Biopesticides, Use and Delivary* (F. R. Hall and J. J. Menn, eds), Humana press, New Jersey, pp: 171-188

Sparks, T. C., Thompson, G. D., Larson, L. L., Kirst, H. A., Jantz, O. K. and Worden, T. V. (1995): Biological characteristics of the spinosyns: a new class of naturally derived insect control agents, in Proceedings of the 1995 Beltwide Cotton Production Conference, National Cotton Council, Memphis, TN, pp. 903-907.

Spear RC Ropendorf WJ Leffingwell JT et al (1977): Field workers response to weathered residues of parathion. *J Occup Med* 19: 406-410.

Spiegelberg U (1963): Proc 14th Int Cong Occup Health .

Spivey Fox MR and Rader JI (1988): Iron. In Seiler HG and Sigel N (eds): *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds*. Marcel Dekker, New York, pp. 346-358.

Spollen, K. M. and Isman, M. B. (1996): Acute and sublethal effects of a neem insecticideon the commercial biocontrol agents *Phytoseiulus persimilis* and *Amblyseius cucumeris* (Acari: Phytoseiidae), and *Aphidoletes aphidimyza* (Rondani) (Diptera: Cecidomyiidae). *J. Econ. Entomol.* 89: 1379-1386.

Sprague GL and Bickford AA (1981): Effect of multiple diisopropylfluriophosphate injections in hens: behavioral biochemical and histological investigation. *J Toxicol Environ Health* 8: 973-988.

Stark, J. D. and Walter, J. F. (1995): Neem oil and Neem oil components affect the efficacy of commercial neem insecticides. *J. Agric. Food Chem.* 43:507-512.

Stark, J. D., Vargas, R. J. and Wong, T. Y. (1990): Effects of Neem Extracts on Trephiretha Fr. Flies and their Parasitoids in *Hawaii, Neem Potential in Pest Management Program* (Locke, J. C., ed.), USDA ARA, pp. 36-113.

Steele TN (1977): Treatment of lithium intoxication with diuretics. In Brown SS (ed): *Clinical Chemistry and Chemical Toxicology of Metals*. Elsevier Scientific Publ., Amsterdam, p. 289-292.

Steinbeig GM, Cranmer J Ash AB (1977): New reactivators of phosphonylaled acetylcholinesterase. *Biochem Pharmacol* 26:439-441.

Stellman SD. Slellilian JM, Sommer JF (1988): Health and reproductive outcomes among American legionnaires in relation to combat and herbicide exposure in Vietnam. *Environ Res* 47:150-174.

Sterri SH, Rognerud B, Fiskum SE and Lyngaas S (1979): Effect of toxogonin and P2S on the toxicity of carbamates and organophosphorus compounds. *Acta Pharmacol Toxicol* 45:9-15.

Stevens MF, Ebell OF and Psaila-Savona P (1993): Organochlorine pesticides in Western Australia nursing mothers. *Med.J Aust* 158:238-241.

Stevens.IT and Sumner UD (1991): Herbicides, in Hayes WJ Jr.Laws ERJr(eds): Handbook of Pesticides toxicology. Classes of Pesticides. New York: Academic, vol 3. pp 1317-1408.

Stickel LF (1968): Organochlorine Pesticides in the Environment. Washington, DC: United Stales Department of the Interior, Fish and Wildlife Service. Special Scientific Report-Wildlife No. 119.

Stuart-Harle M (1988): "Safe" pesticides found toxic. *Biotechnology* 3:16.

Stuve J and Galle P (1970): Role of mitochondria in the renal handling of gold by the kidney. *J. Cell Biol.* 44: 667-676.

Styblo, M, Delnomdedieu M and Thomas DJ (1995): Biological mechanisms and toxicological consequences of the methylation of arsenic. In Goyer RA and Cherian MG (eds.): Handbook of Experimental Pharmacology, Toxicology of Metals. Heidelberg: Springer-Verlag, pp. 408-433.

Sunderman FW Jr (1981): Nickel. In Bronner F and Coburn JW (eds): *Disorders of Mineral Metabolism*, Vol. 1. Academic Press, Inc., New York, pp. 201-232.

Sunderman FW Sr (1979): Efficacy of sodium diethyldithiocarbamate (dithiocarb) in acute nickel carbonyl poisoning. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 9:1-10.

Suskind RR and Hertzberg VS (1984): Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA* 251:2372-2380.

Suzuki KT (1982): Induction and degradation of metallothioneins and their relation to the toxicity of cadmium. In Foulkes EC (ed.): *Biology Roles of Metallothionein*. Elsevier Scientific Publ., Amsterdam, pp. 215-235.

Swan AAB (1969): Exposure of spray operators to paraquat. *Br J Ind Med* 26:322-329.

Takeuchi T (1977): Neuropathology of Minamata disease in Kumamoto: especially at the chronic stage. In Roizin, L, Shiraki H and Greevic N (eds.): *Neurotoxicology*. Vol. 1. Raven Press, New York, pp. 235-246.

Tamburro CH (1992): Chronic liver injury in phenoxy herbicide-exposed Vietnam veterans. *Environ Res* 59:175-188.

Taylor JR Selhorst JB, Houff SA and Martinez AJ (1978): Chlordecone intoxication in man. I. Clinical observations. *Neurology* 28:626-630.

Thiess AM. Frentzel-Beyme R and Link R (1982): Mortality study of persons exposed to dioxin in a trichlorophenol process accident that occurred in the BASF AG on November 17,1953. *Am J Indust Med* 3:179-189.

Thun, MJ, Bker DB, Steenland K et al (1985): Renal Toxicity in uranium mill workers. *Scand. J. Work Environ. Health* 11:83-90.

Thun, MJ, Osorio AM, Schober S et al (1989): Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *Br. J. Ind. Med.* 46: 689-697.

Thun, MJ, Schnorr, TM, Smith AB et al (1985): Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers-an update. *J. Natl. Cancer Inst.* 74:325-333.

Tinoeo R, Halperin D, Tinoco R and Parsonhet J (1993): Paraquat poisoning in southern Mexico: A report of 25 cases. *Arch Environ Health* 48:78-80.

Toia RF and Casida JE (1979): Phosphorylation, "aging" and possible alkylation reactions of saligenin cyclic phosphorus esters with α-chymotrypsin. *Biochem Pharmacol* 28:211-216.

Tomlin, C. (1994): The pesticide Manual. Tenth edition (C. Tomlin, ed.), Crop Protection Publication, The Bath Press, UK.

Treon JF and Cleveland FP (1955): Toxicity of certain chlorinated hydrocarbon insecticides for laboratory animals with special reference to aldrin and dieldrin. *J Agric Food Chem* 3:402-408.

Trump BF, Valigersky, JN, Arstila AU et al (1973): The relationship of intracellular pathways of iron metabolism to cellular iron overload and the iron storage diseases. *Am. J. Pathol.* 72: 295-324.

Tschirley FH (1986): Dioxin. *Sci Am* 254:29-35.

Tsubaki T, Hirola K, Shirakawa K, et al (1978): Clinical, epidemiological and lexicological studies of melhylmercury poisoning, in Plaa GL, Duncan, WAM (eds): Proceedings of the First International Congress of Toxicology. Toxicology as a Predictive Science. New York: Academic, pp 339-357.

Tucker RE, Young AL and Gray AP (eds) (1983): Human and Environmental Risks of Chlorinated Dioxins and Related Compounds. New York: Plenum.

Tucker RK and Crabtree DG (1970): Handbook of Toxicity of Pesticides to Wildlife. Washington, DC': US Department of' Interior, Fish and Wildlife Service. Resource Publication No. 84. United States Printing Office.

Tucker SB and Flannigan SA (1983): Cutaneous effects from occupational exposure to fenvalerate. *Arch Toxicol* 54:195-202.

Turnbull GJ, Sanderson DM and Crome SJ (1985): Exposure lo pesticides during application, in Turnbull GJ (ed): *Occupational Hazards of Pesticides Use*. London: Taylor and Francis. pp 35-49.

Turner WA, Engel JL and Casida JE (1977): Toxaphene components and related compounds: Preparation and toxicity of some hepta-, octa and nonachlorobornanes. hexa- and heptachlorohornenes and hexachlorohornadiene. *J Agric Food Chem*. 25:1394 1401.

Van den Bercken J and Vijverberg HPM (1983): Interaction of pyrethroids and DDT-like compounds with the sodium channels in the nerve membrane, in Miyamoto J, Kearney PC (eds): Pesticide Chemistry. Human Welfare and the Environment. Mode of Action. Metabolism and Toxicology. Oxford, England: Pergamon. vol 3, pp115-121.

Van Miller JP, Lalich JJ and Alien JR (1977): Increased incidence of neoplasm in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere*. 6:537-544.

Vandekar M, PIcstina R and Wilhelm K (1971): Toxicily of carbamates for mammals. *Bull WHO* 44:241-248.

Vandekar M. Ileyadal S, Pleslina R and Ahmady G (1968): A study of the safety of o-isopropoxyphenylmethylcarbamate in an operational field trial in Iran. *Bull World Health Organ* 38:609-623.

Vander AJ (1988): Chronic effects of lead on reninangiotensin system. *Environ. Health Perspect.* 78: 77-83.

Verschoyle RD.Aldridge WN (1980): Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Arch Toxicol* 45:325-329.

Verschuuren, HG, Ruitenberg, EJ, Peetoom, F et al (1970): Influence of triphenyltin acetate on lymphatic tissue and immuneresponse in guinea pigs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16:400-410.

Vijverberg HPM and Van den Bercken J (1982): Structure related effects of pyrethroid insecticides on the lateral line sense organ and on peripheral nerves of the clawed frog, Xenopus laerus. *Pestic Biochem Physiol* 18:315-324.

Voil, GW, Minielly, JA and Bistricki T (1977): Gold nephropathy tissue analysis by x-ray flurescent spectroscopy. *Arch. Pathol. Lab.* 101:635-640.

Vos JG, Krajnc El, Beekhof PK and van Looten MJ (1983): Methods for testing immune effects of toxic chemicals: evaluation of the immuno-toxicity of various pesticides in the rat, in Miyamoto J, Kearney PC (eds): Pesticide Chemistry. Human Welfare mid the Environmenlt Mode of Action, Metabolism and Toxicology. Oxford. England: Pergamon, vol 3, pp 497-504.

Wafford KA, Sattelle DB, Gant DB, et al (1989): Non competitive inhibition of GABA receptors in insect and vertebrate CNS by endrin and lindane. *Pestic Biochem Physiol* 33:213-219.

Walkes, MP and Rehm S (1994): Cadmium and prostate cancer. *J. Toxicol. Environ Health.* 43:251-269.

Walsh J (1986): River blindness: a gamble pays off. *Science* 232:922-925.

Walsh RJ (chairman) (1983): Case-Control Study of Congenital Anomalies and Vietnam Service (Birth Defects Study). Report to the Minister for Veterans' Affairs, inn 1983. Canberra: Australian Government Publishing Service.

Walshe, JM (1964): Endogenous copper clearance in Wilson's disease: a study of the mode of action of penicillamine. *Clin. Sci.* 26:461-469.

Wan, M. T., Watts, R. G., Isman, M. B. and Strub, R. (1996): Evaluation of the acute toxicity to juvenile Pacific Northwest salmon of azadirachtin, neem extract, and neem-based products. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 56:432-439.

Wang XP, Chan HN, Goyer RA and Cherian MG (1993): Nephrotoxicity of repeated injections of cadmium-metallothionein in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119:11-16.

Waters EM, Huff JE and Gerstner HB (1977): Mirex. An overview. *Environ Res* 14:212-222.

Webb J (1993): Iraq caught out over nerve gas attack. New Scientist 138: May l, p 4.

Wecker L Kiauta T and Dettbarn WD (1978): Relationship between acetylcholinesterase inhibition and the development of a myopathy. *J Pharmacol Exp Ther* 206:97-104.

Weil, C. S. (1952): Tables for convenient calculation of median-effective dose (LD_{50} or ED_{50}) and instructions in their use. *Biometrics* 8: 249-263.

Weir S. Minton N and Murray V (1992): Organophosphate poisoning: The UK National Poisons Unit Expeience during 1984-1987. In Ballantyne B. Bars TC (eds): *Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphate and Carbamates.* Oxford: Butterworth-Heinemann, pp 463-470.

Wenning R and Kirsch N (1988): Vanadium. In Seiler HG and Sigel N (eds): *Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds.* Marcel Dekker, New York, pp. 749-758.

Whelan E (1985): Toxic Terror.Ottawa, II Jameson Books.

WHO (1976): *Environmental Health Criteria 1. Mercury.* World Health Organization, Geneva.

WHO (1980): *Environmental Health Criteria 15. Tin and Organotin Compounds: Apreliminary review.* World Health Organization, Geneva.

WHO (1986): *Environmental Health Criteria 58. Selenium.* World Health Organization, Geneva.

WHO (1988): *IPCS Environmental Health Criteria 61. Chromium.* World Health Organization, Geneva.

WHO (1989): *Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants.* World Health Organization Technical Report, Series 776. World Health Organization, Geneva.

WHO (1992): *IPCS Environmental Health Criteria 134. Cadmium.* World Health Organization, Geneva.

Whorlon MD and Obrinsky DL (1983): Persistence of symptoms after mild to moderate acute organophosphate poisoning among 19 farm filed workers. *J Toxicol Rnviron Health* 11: 347-354.

Wigle DT Semeneiw RM Wilkins K et al (1990): Mortality study of Canadian male farm opertaors: Non-Hodgkin's lymphoma mortality and agricultural practices in Saskatchewan. *J Nat Cancer Inst* 82: 575-582.

Wiklund K. Lindelors B-M and Holm LE (1988): Risk of malignant lymphoma in Swedish agricultural and forestry workers. *Br J Indust Med* 45:19-24.

Wills MR and Savory J (1983): Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia and anemia. *Lancet*, 2:29-33.

Wilson R. Lovejoy FH. Jaeger RJ and Landrigan PL (1980): Acute phosphine poisoning aboard a grain freighter. *JAMA* 244:148-150.

Wink, M. (1993): Production and application of phytochemicals from an agricultural perspective, in *Phytochemicals and Agriculture* (van Beek, T. A. and Breteler, H., eds.), Clarendon, Oxford, pp. 171-213.

Wislocki, P. G., et al. (1989): Environmental Aspects of Abamectin Use in Crop Protection in W.C. Campbell (ed.). Ivermectin and Abamectin. Springer-Verlag, NY.

Wojeck GA. Nigg IIN.Stamper JH and Bradway DE (1981): Worker exposure to ethion in Florida cilrus. *Arch Environ Contam Toxicol* 10: 725-735.

Wolfe HR. Armstrong JF Staiff DC and Comer SW (1972): Exposure of spraymen to pesticides. Arch Environ Health 25:29-31.

Wolfe HR. Durham WF and Armstrong JF (1967): Exposure of workers to pesticides. *Arch Environ Health* 14:622-633.

Woods ,1. Polissar L, Severson R and Heuser L (1980): Phenoxy herbicides and chlorophcnols as risk factors for soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Epidemiol* 124:529.

Woods JS, Carver GT and Fowler BA (1979): Altered regulation of hepatic heme metabolism by indium chloride. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 49:455-461.

World Health Organization (1973): WHO Technical Report Series 513 (Safe use of pesticides: twentieth report of the WHO Expert Committee on Insecticides). Geneva, Swilzerland: WHO, pp 43-44.

World Health Organization (WHO) (1990): Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture. WHO, Geneva.

Worthing CR (ed) (1987): The Pesticide Manual. A World Compendium, 8th ed, British Crop Protection Council. Lavenham, UK: Lavenham Press.

Wray JE. Mullu Y and Dogramaci I (1962): Hexachlorohenzene as a cause of porphyria turcica. Turk J Pediatr 4:132-137.

Xintaris C Burg JR. Tanaka S. et al (1978): Occupational Exposure to Leptophos and other Chemicals. Washington, DC: DHEW (N1OSH) Publication No. 78-136. US Government Printing Office.

Yang GQ, Wang SZ, Zhou, RH et al (1983): Endemic selenium intoxication of human in China. *Am. J. Clin. Nutr.* 37:872-881.

Yang RSH (1976): Enzymatic conjugation and insecticide metabolism, in Wilkinson CF (ed*): Insecticide Biochemistry and Physiology*. New York: Plenum, pp 177-225.

Zelikoff JT, Li JH, Hartwig A et al (1988): Genetic toxicology of lead compounds. *Carcinogenesis*. 9:1727-1732.

Zidan, Z. H., G. Gupta, K. A. Mohamed and A. E. Bayoumi (2000 a): Monitoring and Organ Distribution of Pesticide Residues and Heavy Metals in Tilapia Fish From Kalubia Governorate, Egypt. *Annals Agric. Sci. Ain Shams University., Cairo* 45 (2): 727-742.

Zidan, Z. H., K. A. Mohamed and A. E. Bayoumi (2000 b): Market Basket Monitoring of Pesticides Residues on Vegetables and Fruits From Kalubia Governorate, Egypt. *Annals Agric. Sci. Ain Shams University., Cairo*. 45 (2): 743-756.

Zidan, Z. H., M. I. Abdel-Megeed, G. Gupta, K. A. Mohamed, K. Weshahy and A. E. Bayoumi (2002): Survey and Distribution of pesticides and Metals in Karmout fish, *Clarias lazara* collected from Kalubia governorate, Egypt. *Annals Agric. Sci., Ain Shams Univ., Cairo* 47 (3): 112-1137.

الملحقات

الملحقات

الجزء الأول:

قائمة بترجمة ما تعنيه أهم المختصرات المستخدمة فى علم السموم.

AA	Amino acids.	أحماض أمينية.
AA	Atomic absorption.	الامتصاص الذرى (إحدى وسائل التقدير الكمى للعناصر).
ACB	Accelerated Cancer Assay.	اختبار تقييم تطور حالة السرطان.
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists.	المؤتمر الحكومى الأمريكى للصحة الصناعية.
AChE	Acetylcholinesterase.	إنزيم الأسيتيل كولين إستريز.
ACS	American Chemical Society.	الجمعية الأمريكية للكيمياء.
ACTH	Adrenocortical tropic hormone.	الهرمون المنشط للغدة الجاركلوية.
ACTS	Advisory Committee on Toxic Substances.	اللجنة الاستشارية للمواد السامة.
ADH	Antidiuretic hormone.	الهرمون المانع لإدرار البول.
ADI	Acceptable Daily Intake.	المسموح بتناوله يومياً.
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion.	الامتصاص والتوزيع والأيض والإخراج.
ADP	Adenosine diphosphate.	أدينوسين داى فوسفات.
AFI (D)	Alkali Flame-ionization (Detector.)	كشاف اللهب الأيونى القاعدى.

a.i.	Active Ingredient	مادة فعالة.
Ad.l.	Ad libitum	بحرية (كما يشاء).
ALA	d-aminolevulinic acid.	حامض أمينوليفيولينيك (المشابه اليمينى.).
Ala	Alanine.	الحمض الأمينى ألانين.
ALA-S	Aminolevulinic acid synthetase.	إنزيم تخليق حامض أمينوليفيولينيك.
ALAT	Alanine aminotransferase.	الإنزيم الناقل لمجموعة الأمين الخاصة بالحمض الأمينى ألانين
AMP	Adenosine monophosphate.	جزىء الأدينوسين أحادى الفوسفات.
ANOVA	Analysis of Variance.	تحليل التباين.
AOAC	Association of Official Analytical Chemists International.	الاتحاد الدولى لدستور التحاليل الكيميائية.
AP	Alkaline Phosphatase.	إنزيم الفوسفاتيز القلوى.
Approx.	Approximately.	تقريباً (تقديرياً).
Arg	Arginine.	الحمض الأمينى أرجينين.
ARS	Agricultural Research Service.	خدمة البحث الزراعى.
ASAT	Aspartate aminotransferase.	إنزيم نقل مجموعة الأمين الخاصة بالإسبارتات.
Asn	Asparagine.	الحمض الأمينى أسباراجين.
Asp	Aspartic Acid.	حمض الأسبارتك.
ASTM	American Society for Testing Materials.	الجمعية الأمريكية لاختبار المواد.
ATP	Adenosine triphosphate.	جزىء الطاقة أدينوسين ثلاثي الفوسفات
ATPase	Adenosine triphosphatase.	إنزيم الأدينوسين تراى فوسفاتيز (المحلل لجزىء الأدينوسين ثلاثى الفوسفات).
BAL	British Anti Lewisite [2,3-dimercaptopropanol].	أحد المواد المخلبية
BB	Block Bait.	طُعم قالبى (أحد مستحضرات المبيدات المستخدمة لجذب الآفات).

BBB	Blood Brain Barrier.	الحاجز الدموى المخى
BC	Bait Concentrate.	طُعم مركز (أحد مستحضرات المبيدات المستخدمة لجذب الآفات والتى تخفف قبل الاستخدام
BCF	Bioconcentration Factor.	عامل التركيز الحيوى.
BEM	Biological Effect Monitoring.	تأثير الاستكشاف البيولوجى.
BIBRA	British Industrial Biological Research Association.	الإتحاد البريطانى الصناعى للأبحاث البيولوجية.
BME	Basal Medium.	بيئة أساسية: أحد أنواع البيئات الغذائية للخلايا المزروعة.
BOD	Biochemical Oxygen Demand.	الأكسجين المطلوب بيوكيميائياً.
BPEO	Best Practicable Environmental Option.	أفضل اختيار بيئى قابل للتطبيق.
BSA	Bovine Serum Albumin.	ألبيومين السيرم الخاص بالبقر.
CA	Chromosome Aberration.	انحراف كروموسومى.
CAH	Chlorinated Acetamide Herbicides	مبيدات الحشائش من مجموعة الأسيتاميد المكلورة.
CCFA	Codex Committee on Food Additives.	لجنة الدستور الخاص بالمضافات الغذائية.
CCN	Codex Classification Number.	الرقم التقسيمى للدستور.
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residues.	لجنة الدستور الخاص بمتبقيات المبيدات.
CDC	Cancer Detection Center.	مركز الكشف عن السرطان.
CdMt	Cadmium-metallothionein.	معقد الكادميوم – ميتالوثيونين.
CE	Commission of the European Communities.	لجنة (تفويض) الاتحاد الأوروبى.
CG	Encapsulated Granules.	محببات مغلفة (أحد صور مستحضرات المبيدات).
CN	Cold Fogging Concentrate.	مركز للتضبيب البارد (أحد صور مستحضرات المبيدات).
CNS	Central Nervous System.	الجهاز العصبى المركزى.
CoA	Coenzyme A.	المرافق الإنزيمى أ.
COC	Committee on Carcinogenicity.	لجنة المواد القادرة على إحداث السرطان.

COD	**Chemical Oxygen Demand.**	الأكسجين المطلوب كيميائياً.
COD	**Caloric Optimization diet.**	الغذاء ذو القيمة السُعرية (سعرات حرارية) المثلى.
COM	**Committee on Mutagenicity.**	لجنة المواد القادرة على إحداث الطفرات.
COPR	**Control of Pesticides Regulations.**	إدارة قواعد تنظيم مبيدات الآفات.
COSHH	**Control of Substances Hazardous to Health Regulations.**	السيطرة على المواد الضارة للصحة.
COT	**Committee on Toxicity**	لجنة السمية.
CPBS	**Carcinogenicity Prediction by Battery Selection.**	التنبؤ بحدوث السرطان بواسطة الاختيار المتماثل.
CPL	**Classification, Packaging and Labeling.**	التقسيم والتعبئة والتغليف.
CS	**Capsule Suspension.**	معلق كبسولات.
CSM	**Committee on Safety of Medicines.**	لجنة أمان الأدوية.
Cv	**Coefficient of Variation.**	معامل التباين.
CXL	**Codex Maximum Residue Limit.**	دستور الحد الأقصى للمتبقى.
Cys	**Cysteine.**	الحمض الأمينى سيستيئين.
CYTOCH-C	**Cytochrome c.**	السيتوكروم ج.
Df	**Degrees of Freedom.**	درجات الحرية.
DNA	**Deoxyribonucleic acid.**	الحمض النووى ديوكسى ريبونيوكليك.
DP	**Dustable Powder.**	مسحوق قابل للتعفير (أحد صور المستحضرات الصلبة للمبيدات).
DS	**Powder for dry seed treatment.**	مسحوق لمعاملة جافة للبذور.
DTPA	**Diethylenetriamine pentaacetic acid.**	أحد المواد المخلبية.
DWEL	**Drinking Water Equivalent Level.**	المستوى المكافئ لمياه الشرب.
e.g.	**For example.**	على سبيل المثال.
EAPCC	**European Association of Poison Control Centers.**	مراكز الاتحاد الأوروبى للسيطرة على التسمم.

الملحقات

EC	Effective Concentration	التركيز الفعال.
EC	Emulsifiable Concentrate.	مركز قابل للاستحلاب.
EC	Energy Charge.	طاقة الشحن.
EC	European Community.	الاتحاد الأوروبي.
ECD	Electron-Capture Detector.	الكشاف الصائد للإلكترونات.
ECG	Electrocardiogram	صورة كهربية لعمل القلب.
ECn	Effective Concentration to n % of a population.	التركيز الفعال على ن % من التعداد.
ECOTOX	European Conference on Ecotoxicology.	المؤتمر الأوروبي حول السمية البيئية.
ECVAM	European Center for Validation of Alternative Methods.	المركز الأوروبي لتشريع الطرق البديلة.
EDI	Estimated Daily Intake.	ما تم حسابه من التناول اليومي.
EDn	Effective Dose to n % of a population.	الجرعة الفعالة على ن % من التعداد.
EDTA	Ethylenediaminetetra acetic acid.	أحد المواد المخلبية.
EEC	Estimated Exposure Concentration.	ما تم حسابه من التركيز الذى يتم التعرض له.
EEC	European Economic Community.	اتحاد الاقتصاد الأوروبي.
EED	Estimated Exposure Dose.	ما تم حسابه من جرعة يتم التعرض لها.
EEG	Electro-encephalogram	صورة كهربية للدماغ.
EEL	Environmental Exposure Level.	مستوى التعرض البيئى.
EIA	Environmental Impact Assessment.	تقييم الأثر البيئى.
EINECS	European Inventory of Existing Chemical Substances.	القائمة الأوروبية عن المواد الكيميائية الموجودة.
EIS	Environmental Impact Statement.	تعبير/بيان الأثر البيئى.
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.	أحد الاختبارات لتقييم المناعة.
EMDI	Estimated Maximum Daily Intake.	ما تم تقديره من الحد الأقصى للتناول.
EMRL	Extraneous Maximum Residue Limits.	الحدود القصوى للمتبقيات الغريبة.

EO	Emulsion, water in oil.	مستحلب، ماء فى زيت.
EPA	Environmental Protection Agency.	وكالة حماية البيئة.
Eq	Equivalent.	مكافئ.
EQO	Environmental Quality Objective.	هدف نوعية البيئة.
EQS	Environmental Quality Standard.	نوعية البيئة القياسية.
ERGATT	European Research Group for Alternatives in Toxicity Testing.	المجموعة الأوروبية للبحث فى اختبارات الطرق البديلة.
ERL	Extraneous Residue Limit.	حد المتبقى الغريب.
Et al.	Et allii.	وآخرون.
Etc	Etcetera.	إلخ.
EW	Emulsion, oil in water.	مستحلب، زيت فى ماء.
f.p.	Freezing point.	نقطة التجميد.
F_1	Filial generation, first.	جيل الأبناء (الجيل الأول).
F_2	Filial generation, second.	جيل الأبناء (الجيل الثانى).
FAC	Foods Advisory Committee.	اللجنة الاستشارية للأغذية.
FAO	Food and Agriculture Organization.	منظمة الغذاء والزراعة.
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nation.	منظمة الغذاء والزراعة التابعة للأمم المتحدة.
FC	Flowable Concentrate.	مركز قابل للانسياب.
FD	Smoke Tin.	علبة تدخين.
FDA	Food and Drug Administration.	إدارة الغذاء والدواء.
FDCA	The Federal Food, Drug and Cosmetic Act	القانون الفيدرالى للغذاء والدواء ومستحضرات التجميل.
FERRO-C	Ferrochelatase.	أحد إنزيمات تخليق الهيموجلوبين.
FFA	Free Fatty Acid.	حمض دهنى حر.
FG	Fine Granules.	محببات ناعمة.
FID	Flame-Ionization Detector.	كشاف اللهب الأيونى.
FIFRA	The Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act	قانون الاتحاد الفيدرالى للمبيدات الحشرية والفطرية والقوارض.
FK	Smoke Candle.	شمعة تدخين.
FONSI	Finding of No Significant Impact.	وجود تأثير غير معنوى.

الملحقات

FP	Smoke Cartridge.	خرطوشة تدخين.
FPD	Flame-Photometric Detector.	كشاف الإشعال (اللهب) الضوئى.
FQPA	Food Quality Protection Act	قانون حماية جودة الغذاء
FR	Smoke Rodlet.	عصية تدخين.
FRAME	The Fund for Replacement of Animals in Medical Experiments.	مشروع المنحة الخاصة باستبدال الحيوانات فى التجارب الطبية.
FS	Flowable Concentrate For Seed Treatment.	مركز انسيابى لمعاملة البذور.
FSC	Food Safety Council.	مجلس الأمان الغذائى.
FSH	Follicle-Stimulating Hormone.	الهرمون المنبه للحويصلات المبيضية.
FT	Smoke Tablet.	قرص تدخين.
FW	Smoke Pellet.	كرات صغيرة مولدة للدخان.
G.I.	Gastrointestinal.	مَعدى معوى (يقصد بها القناة الهضمية من فتحة الفم وحتى الشرج).
GABA	γ-aminobutyric acid.	جاما أمينو حامض البيوتيريك.
GAP	Good Agricultural Practice.	التطبيق الزراعى الجيد.
GB	Granular Baits.	طعوم محببة.
GC	Gas Chromatography.	الكروماتوجرافى الغازى.
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry.	الكروماتوجرافى الغازى—الطيف الكتلى.
GEMS	Global Environmental Monitoring System.	النظام الشامل للتقصى (الاستكشاف) البيئى
GF	Gas Generating Product.	منتج مولد للغاز.
GG	Macrogranules.	محببات كبيرة.
GH	Growth hormone.	هرمون النمو.
GRGL	Groundwater residue guidance level.	المستوى الإرشادى للمتبقيات فى الماء الأرضى.
GSH	Glutathione (Reduced).	الجلوتاثيون (المختزل).
GLC	Gas-Liquid Chromatography.	الكروماتوجرافى الغازى—السائل.

Gln	Glutamine.	الجلوتامين.
GLP	Good Laboratory Practice.	التطبيق المعملى الجيد.
Glu	Glutamic acid.	حامض الجلوتاميك (أحد الأحماض الأمينية).
Gly	Glycine.	الجليسين (أحد الأحماض الأمينية).
GMP	Good Manufacturing Practice.	التطبيق التصنيعى الجيد.
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone.	الهرمون المنشط لإفرازات الغدد التناسلية.
GOT	Glutamate Oxaloacetate Transaminase.	إنزيم جلوتامات أوكسالوأسيتيك ترانس أمينيز.
GPC	Gel-Permeation Chromatography.	كروماتوجراف التخلل من خلال الجيل.
GPT	Glutamate Pyruvate Transaminase.	إنزيم جلوتامات بيروفات ترانس أمينيز.
Gpx	Glutathione peroxidase.	إنزيم الجلوتاثيون بيرأوكسيديز.
GR	Granules.	محببات.
Grd	Glutathione reductase.	إنزيم الجلوتاثيون ريدكتيز.
GSSG	Glutathione Disulfide (Oxidized).	جلوتاثيون ثنائى الكبريت (مؤكسد).
GST	Gltathione *S*-Transferase.	إنزيم الجلوتاثيون كب – ترانسفيريز.
GUP	General Use Pesticide	مبيد شائع الاستخدام.
HA	Health Advisory.	قيمة المشورة الصحية.
HACCP System	Hazard Analysis Critical Control Points System.	نظام تحليل المخاطر ونقاط التحكم الحرجة
Hb	Haemoglobin.	هيموجلوبين.
HCT	Hematocrit.	راسب دموى (هيماتوكريت) ترسيب المحتويات الخلوية الموجودة بالدم.
HETCs	Human Equivalent Toxic Blood Concentration.	التركيز السام بالمكافئ بدم الإنسان.

الملحقات

His	Histidine.	الهيستيدين (حمض أمينى).
HN	Hot Fogging Concentrate.	مركز للتضبيب الساخن.
HPLC	High Performance Liquid Chromatography.	الكروماتوجرافى السائل عالى الأداء.
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry.	الكروماتوجرافى السائل عالى الأداء المتصل بجهاز قياس مطياف الكتلة.
HQ	Hazard Quotient.	محصلة الضرر.
HSC	Health and Safety Commission.	لجنة الصحة والأمان.
HSE	Health and Safety Executive.	إجراء الصحة والأمان.
HSG	Health and Safety Guide.	دليل الصحة والأمان.
HTC	Hepatoma Tissue Culture.	زراعة الأنسجة الكبدية السرطانية.
HTD	Highest Tolerated Dose.	أعلى جرعة يمكن تحملها.
i.d.	Internal Diameter.	القُطر الداخلى.
i.e.	That is	يعنى.
i.m.	Intramuscular.	الحقن فى العضل.
i.p.	Intraperitoneal.	الحقن فى الغشاء البريتونى.
i.v.	Intravenous.	الحقن فى الوريد.
IAEA	International Atomic Energy Agency.	الوكالة الدولية للطاقة الذرية.
IARC	International Agency for Research on Cancer.	الوكالة الدولية للبحث فى السرطان.
IC	Inhibitory Concentration.	التركيز المُثبط.
ICRP	International Commission on Radiological Protection.	اللجنة الدولية للحماية الإشعاعية.

ICSU	International Council of Scientific Unions.	المجلس الدولى للاتحادات العلمية.
ID	Inhibitory dose.	الجرعة المثبطة.
IgG	Immunoglobuline G.	الجلوبيولين المناعى من النوع (G).
Ile	Isoleucine.	أيزوليوسين (حمض أمينى).
ILL	Incipient Lethal Level.	المستوى الأول المميت.
ILO	International Labour Organization.	المنظمة الدولية للعمال.
inhl	By Inhalation.	بالاستنشاق.
IPCS	International Programme on Chemical Safety.	البرنامج الدولى للأمان الكيميائى.
IPM	Integrated Pest Management.	الإدارة المتكاملة للآفات.
IR	Infrared.	الآشعة تحت الحمراء.
IRDC	International Research and Development Corporation.	التعاون الدولى للبحث والتطوير.
IRIS	Integrated Risk Information System.	النظام المتكامل للمعلومات الخاصة بالمخاطر.
IRPTC	International Register of Potencially Toxic Chemicals.	التسجيل الدولى للكيماويات شديدة السمية.
ISO	International Organization for Standardization.	المنظمة الدولية للتوحيد القياسى.
ITEF	International Toxicity Equivalency Factor.	العامل المكافئ للسمية الدولية.
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry.	الاتحاد الدولى للكيمياء النظرية والتطبيقية.
IUTOX	International Union for Toxicology.	الاتحاد الدولى لعلم السموم.
JMPR	Joints FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues.	الاجتماع المشترك بين منظمة الصحة العالمية ومنظمة الغذاء والزراعة حول متبقيات المبيدات
Koc	Organic Carbon Partition Coefficient.	معامل تجزىء الكربون العضوى.

Kow	Octanol-Water Partition Coefficient.	معامل التجزىء بين الماء والأوكتانول.
KT_{50}	Median Knock-down Time.	نصف الوقت اللازم لحدوث الصرع.
LC	Liquid Chromatography.	الكروماتوجرافى السائل.
LC_{50}	Lethal Concentration, 50 %	التركيز المميت لـــ ٥٠ %
LCB	Limited Carcinogenicity Bioassay	التقييم الحيوى المحدود للكشف عن إحداث السرطان.
LC-MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry.	الكروماتوجرافى السائل—مطياف الكتلة.
LCn	Lethal Concentration to n % of a test population.	التركيز المميت لـــ ن % من التعداد المختبر.
LD_{lo}	Lethal dose, low.	أقل جرعة مميتة.
LD_{50}	Lethal Dose, 50 %.	الجرعة المميتة لـــ ٥٠ %.
LDH	Lactate dehydrogenase.	إنزيم لاكتات ديهيدروجينيز.
LDn	Lethal Dose to n % of a test population.	الجرعة المميتة لـــ ن % من التعداد المختبر.
LEL	Lowest Effect Level.	أقل مستوى مؤثر.
Leu	Leucine.	ليوسين (حمض أمين).
LH	Luteinizing hormone.	الهرمون المنبه لخروج البيويضات من حويصلة جراف.
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level.	أقل مستوى من الجرعات يظهر عندها أقل تأثير معاكس يمكن ملاحظته.
LOD	Limit of Determination.	حدود التقدير.
LOEL	Lowest Observed Effect Level.	مستوى الجرعات التى عندها يظهر أقل تأثير ملحوظ.
LS	Solution For Seed Treatment.	محلول لمعاملة التقاوى.
LSC	Liquid Scintillation Counting or Counter.	جهاز عداد الوميض السائل.
LSD	Least Significant Difference.	أقل فرق معنوى.
LTn	Lethal Time to n% of a test population.	الوقت المميت لـــ ن % من التعداد المختبر.

الملحقات

Lys	Lysine.	ليسين (حمض امينى).
MAC	Maximum Allowable Concentration.	أقصى تركيز مسموح به.
MARC	Monitoring and Risk Assessment Center.	مركز الاستكشاف وتقييم الخطر.
MATC	Maximum Acceptable Toxicant Concentration.	أقصى تركيز من السم مسموح به.
MCL	Maximum Contaminant Level (USA-Safe Drinking Water Act).	أقصى مستوى من المادة الملوثة (تبعاً للقانون الأمريكى الخاص بمياه الشرب الآمنة).
MEIC	Multicenter Evaluation of *In Vitro* Cytotoxicity.	التقييم متعدد المركزية للسمية الخلوية خارج الجسم.
MEL	Maximum Exposure Limit.	أقصى حد للتعرض.
MERL	Marine Ecosystems Research Laboratory.	معمل أبحاث الأنظمة البيئية البحرية.
Met	Methionine.	ميثيونين (حمض أمينى).
MFO	Mixed Function Oxidases	إنزيمات الأكسدة مختلطة الوظائف.
MG	Microgranules.	ميكروجرام.
MIC	Minimum Inhibitory Concentration.	أقل تركيز يُحدث تثبيط.
MIT	Metabolic Inhibition Test.	اختبار التثبيط الأيضى.
MLD	Minimum Lethal Dose.	أقل جرعة مميتة.
MNL	Maximum No-effect Level.	أقصى مستوى عديم الأثر.
MOE	Margin of Exposure	هامش التعرض.
MOS	Margin of Safety.	هامش الأمان.
MPC	Maximum permissible Concentration	أقصى تركيز مسموح به.
MPI	Maximum Permissible Intake.	أقصى تناول مسموح به.
MPL	Maximum permissible Level	أقصى مستوى مسموح به.
MRC	Medical Research Council.	مجلس البحث الطبى.
MRL	Maximum Residue Limits.	أقصى حدود للمتبقيات.
mRNA	Messenger ribonucleic acid.	الحمض النووى ريبونيوكليك الرسول.

MS	Mass Spectrometry.	مطياف الكتلة.
MSDS	Material Safety Data Sheet.	قائمة بيانات المواد الآمنة.
MT	Metallothionein.	ميتالوثيونين (معقد بروتيني خاص بالاقتران ببعض المعادن الثقيلة).
MTC	Maximum Tolerable Concentration.	أقصى تركيز يمكن تحمله.
MTD	Maximum Tolerated Dose.	أقصى جرعة يمكن تحملها.
mtDNA	Mitochondrial Deoxyribonucleic acid.	الحمض النووى ديوكسىريبونيوكليك الخاص بالميتوكوندريا.
MTEL	Maximum Tolerable Exposure Level.	أقصى تعرض يمكن تحمله.
MW	Molecular Weight.	الوزن الجزيئي.
n	Number of Samples.	عدد العينات.
NAD	Nicotinamide Adenine Dinucleotide.	نيكوتين أميد أدينين ثنائى النيوكليوتيد.
NADP	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate.	نيكوتين أميد أدينين ثنائى النيوكليوتيد فوسفات.
$NADPH_2$	Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate.	نيكوتين أميد أدينين ثنائى النيوكليوتيد فوسفات (المختزل).
NCCRI	National Cancer Center Research Institute (in Japan).	المعهد القومى المركزى للبحث فى السرطان (باليابان).
NCI	National Cancer Institute.	المعهد القومى للسرطان.
NEC	No-Effect Concentration.	تركيز عدم التأثير.
NEL	No Effect Level.	مستوى عدم التأثير.
N-HANES	National Health and Nutrition Examination Survey.	الحصر القومى لاختبارات الصحة والتغذية.
NIEHS	National Institute of Environmental Health Science.	المعهد القومى لعلوم الصحة البيئية.
NIH	National Institute of Health.	المعهد القومى للصحة.
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health.	المعهد القومى للأمان المهنى والصحة.

NIST	National Institute of Standards and Technology.	المعهد القومى للتوحيد القياسى والتكنولوجيا.
NMR	Nuclear Magnetic Resonance.	الرنين المغناطيسى النووى.
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level.	مستوى عدم ملاحظة التأثير المعاكس.
NOEL	No Observed Effect Level.	مستوى عدم ملاحظة التأثير.
NRC	National Research Center.	المركز القومى للبحوث.
NS	Nonsignificant.	غير معنوى.
NTE	Neuropathy Target Esterase.	الإستريز المستهدف فى المرض العصبى.
NTEL	Nontumorigenic effect level.	مستوى التأثير غير المحدث للأورام.
NTP	National Toxicology Programme.	البرنامج القومى لعلم السموم.
o.d.	Outside Diameter.	القُطر الخارجى.
ODC	Ornithine decarboxylase.	إنزيم أورنيثين ديكربوكسيليز (أحد إنزيمات دورة المركبات عديدة الأمين).
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development.	منظمة التعاون الاقتصادى والتطوير.
OEL	Occupational Exposure Limit.	حد التعرض المهنى.
OES	Occupational Exposure Standard.	التعرض المهنى القياسى.
OF	Oil Miscible Flowable Concentrate.	مركز انسيابى قابل للمزج بالزيت.
OL	Oil Miscible Liquid.	سائل قابل للمزج بالزيت.
OP	Organophosphorus Pesticides.	مبيدات الآفات التابعة لمجموعة المركبات الفوسفورية العضوية.
OPIDN	Organophosphate-Induced Delayed Neurotoxicity	المبيدات الفوسفورية المحدثة للسمية العصبية المتأخرة
OPP	Office of Pesticide Programs.	مكتب برامج المبيدات التابع لوكالة حماية البيئة.
Orn	Ornithine.	أورنيثين.
OSHA	Occupational Safety and Health Administration.	إدارة الأمان المهنى والصحة.

P	Probability	الاحتمالية.
PADI	Provisional Acceptable Daily Intake	المسموح بتناوله يومياً (بصفة مؤقتة).
PAH	Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.	المركبات الهيدروكربونية العطرية عديدة الحلقات.
PB	Plate Baits.	طعوم رقائقية.
PBS	Phosphate-buffered saline.	محلول منظم ملحي الفوسفات.
PCBs	Polychlorinated Biphenyls.	مركبات ثنائية الفينيل عديدة الكلور.
PCH	Polyhalogenated Cyclic Hydrocarbons.	المركبات الهيدروكربونية الحلقية عديدة الهالوجينات.
PCR	Polymerase Chain Reaction	تفاعل إنزيم البولى ميريز المتسلسل. (التفاعل المتسلسل لإنزيم البلمرة).
PEL	Permissible Exposure Limit.	حد التعرض المسموح به.
pH	Hydrogen ion concentration	تركيز أيون الهيدروجين.
Phe	Phenylalanine.	فينيل ألانين (حمض أميني).
PIT	Protein Synthesis Toxicity Index.	دليل السمية على تخليق البروتين.
PMR	Proportionate Mortality Rate.	معدل الموت المتناسب.
Pow	Ocatnol/Water Partition Coefficient.	معامل التجزيء بين الماء والأكتانول.
PPE	Personal Protective Equipment.	تجهيز الوقاية الشخصية.
PQ	Paraquat.	باراكوات (مبيد حشائش شديد السمية).
PR	Pesticide Regulation	تنظيم المبيدات.
PRI	Proliferative Rate Index	دليل معدل التوالد الخلوى.
Pro	Proline.	برولين (حمض أميني).
PSI	Probable Safe Intake for Man.	حد التناول الآمن للإنسان.
PSPS	Pesticides Safety Precautions Scheme.	خطة الإجراءات الوقائية من المبيدات.
PT	Prothrombin Time.	الوقت اللازم لتكوين البروثرومبين.

PTDI	Provisional Tolerable Daily Intake.	الحدود المؤقتة للمتناول يومياً ويمكن تحمله.
PTH	Parathyroid hormone.	الهرمون المغذى للغدد الجار- درقية.
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake.	الحدود المؤقتة للمتناول إسبوعياً ويمكن تحمله.
QSAR	Quantitative Structure Activity Relationships.	العلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية.
R	Correlation Coefficient.	معامل الارتباط.
RB	Bait (ready for Use).	طعم (جاهز للاستخدام).
RBC	Red Blood Cell (Corpuscle)	خلية (كرة) دم حمراء.
RCB	Rodent Cancer Bioassay.	التقييم الحيوى لسرطان القوارض.
RfC	Reference Concentration.	التركيز المرجعى.
RfD	Reference Dose.	الجرعة المرجعية.
RL_{50}	Median Residue-life period	فترة نصف عمر المتبقى.
RME	Reasonable Maximum Exposure (USEPA).	أقصى تعرض معتدل.
RNA	Ribonucleic acid.	حامض الريبونيوكليك (حامض نووى).
RNAase	Ribonuclease.	إنزيم الريبونيوكلييز (إنزيم محلل للحامض النووى الريبونيوكليك).
RRNA	Ribosomal Ribonucleic acid.	حامض الريبونيوكليك الريبوسومى.
ROS	Reactive Oxygen Species	أنواع الأكسجين الفعال / النشط.
RRfd	Risk Reference dose	الجرعة المرجعية المسببة للخطر.
RSC	The Royal Society of Chemistry.	الجمعية الملكية للكيمياء.
RUP	Restricted Use Pesticide.	مبيد تحت الاستخدام المقيد.
s.c.	Subcutaneous.	تحت الجلد.
SAS	Statistical Analysis System.	نظام التحليل الإحصائى.

SC	Suspension Concentrate.	مركز معلق.
SCC	Somatic Cell Count.	عد الخلايا الجسمية.
SCE	Sister Chromatide Exchange.	التبادل بين الكروماتيدات الأشقاء.
SCOPE	Scientific Committee on Problems of the Environment.	اللجنة العلمية الخاصة بالمشاكل البيئية.
SD	Standard Deviation.	الانحراف المعيارى.
SDM (SOD)	Superoxide dismutase	إنزيم سوبر أوكسيد ديسميوتيز.
SE	Standard Error.	الخطأ القياسى.
SEL	Safe Exposure Level.	مستوى التعرض الآمن.
SEM	Scanning Electron Microscopy.	الميكروسكوب الإلكترونى الماسح.
SEM	Standard Error of the Means.	الخطأ القياسى للمتوسطات.
Ser	Serine.	سيرين (حمض أمينى).
SG	Water-Soluble Granules.	محببات قابلة للذوبان فى الماء.
SL	Soluble Concentrate.	مركز قابل للذوبان.
SNARL	Suggested No Adverse Response Level.	المستوى المقترح لعدم الاستجابة المعاكسة.
SOD	Superoxide dismutase	إنزيم سوبر أوكسيد ديسميوتيز.
SP	Water-Soluble Powder.	مسحوق قابل للذوبان فى الماء.
SS	Water Soluble Powder for Seed Treatment.	مسحوق قابل للذوبان فى الماء لمعاملة التقاوى.
STEL	Short Term Exposure Limit.	حد التعرض على المدى القصير.
$T_{1/2}$	Half-life	نصف العمر.
TADI	Temporary Acceptable Daily Intake.	المسموح بتناولة يومياً (بصفة مؤقتة).
TB	Total Bilirubine.	البيليريوبين الكلى.
TD	Toxic dose.	جرعة سامة.
TDI	Tolerable Daily Intake.	المتناول يومياً ويمكن تحمله.
TEF	Toxicity Equivalency Factor.	عامل التكافؤ السام.
TEM	Transmission Electron Microscopy.	الميكروسكوب الإلكترونى النفاذ.

TEQ	Toxicity Equivalent.	مكافئ السمية.
Thr	Threonine.	ثريونين (حمض أميني).
TIAFT	The International Association of Forensic Toxicologists.	الاتحاد الدولي للمختصين بعلم السمية الشرعي.
TLC	Thin Layer Chromatography.	كروماتوجراف الطبقة الرقيقة.
TLm TL50	Median tolerance limit.	نصف حدود التحمل.
TLV	Threshold Limit Value.	قيمة الحد الحرج.
TLV-TWA	Threshold Limit Value-Time Weighted Average	متوسط قيمة الحد الحرج للوقت المقدر.
TMDI	Theoretical Maximum Daily Intake.	الحد الأقصى النظري للتناول اليومي.
TMRL	Temporary Maximum Residue Limit.	الحد الأقصى (المؤقت) للمتبقيات.
TRH	Thyroid releasing hormone.	
Trp	Tryptophan.	تربتوفان (حمض أميني).
TSEL	Tentative Safe Exposure Level.	المستوى المؤقت للتعرض الآمن.
TSH	Thyroid stimulating hormone.	الهرمون المنبه للغدة الدرقية.
TWA	The Time-Weighted Average Concentration.	قيمة متوسط التركيز أثناء الزمن.
Tyr	Tyrosine.	تيروسين (حمض أميني).
UKEM	United Kingdom Environmental Mutagenic Society.	جمعية المملكة المتحدة للمُطفرات البيئية.
ULV	Ultra-Low Volume.	حجم متناهي الصغر.
UNEP	United Nations Environmental Programme.	برنامج الأمم المتحدة للبيئة.
USEPA	United States Environmental Protection Agency.	الوكالة الأمريكية لحماية البيئة.
USNRC	US National Research Council.	المجلس الأمريكي القومي للبحوث.
UV	Ultraviolet.	آشعة فوق البنفسجية.
Val	Valine.	فالين (حمض أميني).
VFA	Volatile fatty acid.	حامض دهني قابل للتطاير.
VP	Vapor Releasing Product.	مادة منتجة للبخار.

الملحقات

vs	**Versus.**	مقابل.
VSD	**Virtually Safe Dose.**	جرعة آمنة فعلياً.
WG	**Water-Dispersible Granules.**	محببات قابلة للانتشار فى الماء.
WHO	**World Health Organization.**	منظمة الصحة العالمية.
WP	**Wettable Powder.**	مسحوق قابل للبلل.
WS	**Water Dispersible Powder for Seed Treatment.**	مسحوق قابل للانتشار فى الماء لمعاملة البذور.

الجزء الثانى:

قائمة بترجمة ما تعنيه أهم المختصرات المستخدمة فى التعبير عن وحدات القياس.

µ	micron (0.001 mm)	ميكرون (٠,٠٠١ ملى متر).
µg	microgram (10^{-6} gram).	ميكروجرام (١٠ $^{-6}$ جرام).
µl (µL).	microliter (10^{-6} L).	ميكرولتر (١٠ $^{-6}$ لتر).
µm	micrometer (10^{-6} m).	ميكرومتر (١٠ $^{-6}$ من المتر)
1b	pound (453.6 g).	رطل (٤٥٣,٦ جرام).
Å	angstrom (1 Å = 0.1 nm).	أنجستروم (١ إنجستروم = ٠,١ نانومتر)
av.	average.	متوسط.
Bé	degree Baumé.	درجو بومى.
bp.	boiling point.	نقطة الغليان.
bw	body weight.	وزن الجسم.
C	degrees Celsius (Centigrade)	درجة مئوية.
ca	about, approximately.	حوالى/تقريباً.
cc, cm^3	cubic centimeter.	سنتيمتر مكعب.
Ci	curie.	كيورى (وحدة التعبير عن الإشعاع).
cm	centimeter.	سنتيميتر.
cpm	counts per minute.	عد لكل دقيقة.
cps	counts per second.	عد لكل ثانية.
Cu in.	cubic inch (es).	بوصة / بوصات مكعبة.
Da	dalton.	دالتون.
Equiv.	equivalent.	مكافئ.
F	degree Fahrenheit [°C = (5/9) x (°F - 32)]	درجة فهرنهايت.
Fp	freezing point	درجة التجمد.
Ft	foot (30.48 cm).	قدم (٣٠,٤٨ سنتيميتر).

G	gram	جرام.
g	gravity.	جاذبية.
Gal.	Gallon (3.785 L).	جالون (٣,٧٨٥ لتر).
H	hour(s).	ساعة/ساعات.
Ha	hectare	هكتار (١٠٠٠٠ متر مربع).
Hz	cycles per second (Hertz).	دورات في الثانية (هيرتز).
In.	inch (2.54 cm).	بوصة (٢,٥٤ سنتيميتر).
IU	International Unit.	وحدة دولية.
Kb	kilobase.	كيلو قاعدة.
Kcal	kilocalorie.	كيلوكالورى.
Kg	kilogram.	كيلوجرام (١٠٠٠ جرام).
L	liter.	لتر (١٠٠٠ مليلتر).
M	meter	متر.
M	molal.	مولال.
M	molar.	مولار.
mμ	millimicron (10^{-6} mm).	ملى ميكرون ($١٠^{-٦}$ ملى متر).
ma	milliampere.	ملى أمبير.
mg	milligram.	مليجرام.
min	minute.	دقيقة.
ml (mL).	milliliter.	مليلتر.
mM	millimolar.	مليمولار.
mm	millimeter.	مليمتر.
mm^3	cubic millimeter.	مليمتر مكعب.
mmol	millimole (mass).	مليمول.
mp	melting point.	نقطة الانصهار.
mv	millivolt.	ملى فولت.

الملحقات

N	normal.	عيارى.
ng	nanogram (10^{-9} g).	نانوجرام (١٠$^{-٩}$ جرام).
nm	nanometer (10^{-9} m)	نانومتر (١٠$^{-٩}$ متر).
oz	ounce (28.35 gram).	الأونس (وحدة وزن تساوى ٢٨,٣٥
p	pico (10^{-12}).	بيكو (١٠$^{-١٢}$).
pg	picogram.	بيكوجرام.
ppb	part per billion ($1/10^{9}$).	جزء فى البليون (١/١٠^{٩}).
ppm	part per million ($1/10^{6}$).	جزء فى المليون (١/١٠^{٦}).
psi	pounds per square inch.	رطل لكل بوصة مربعة.
qt	quart (946 mL).	الكوارت (ربع جالون).
S or sec	Second.	ثانية (١/٦٠ من الدقيقة).
U	unit.	وحدة.
vol/vol	volume/Volume.	حجم/حجم.
wt/vol	weight/Volume.	وزن/حجم.

الجزء الثالث :

قائمة بترجمة ما تعنيه بعض المصطلحات المستخدمة فى علم السموم.

عدم القدرة على المشى. **Abasia.**

التحول اللاحيوى: **Abiotic transformation.**

العملية التى من خلالها تتحول وتتغير المادة فى البيئة بميكانيكيات لا بيولوجية.

الفطام. **Ablactation.**

إجهاض. **Abortion.**

خُرَّاج. **Abscess.**

التركيز المطلق المميت: **Absolute lethal Concentration (LC_{100}).**

أقل تركيز من المادة يُسبب موتاً لـ ١٠٠ % من الكائنات المختبرة.

الجرعة المطلقة المميتة: **Absolute lethal dose (LD_{100}).**

أقل كمية من المادة تسبب موتاً لـ ١٠٠ % من الكائنات المختبرة.

الجرعة الممتصة: **Absorbed dose.**

الكمية من المادة التى تم امتصاصها بداخل جسم الكائن الحى المختبر أو إلى داخل الأعضاء والأنسجة مجال الاختبار.

الامتصاص (بيولوجياً): **Absorption (biologically).**

عبارة عن عملية النقل النشط أو السلبى للمادة إلى داخل الكائن الحى. وفى حالة الثدييات أو الإنسان، فإن الامتصاص للمواد السامة يتم من خلال الرئة أو القناة الهضمية أو الجلد.

المسموح بتناوله يومياً: **Acceptable daily intake (ADI).**

عبارة عن الكمية من المادة التى تتواجد فى الغذاء أو فى مياه الشرب معبراً عنها

بالملجم/كجم من وزن الجسم والتى يمكن تناولها يومياً على مدار عمر الإنسان بدون حدوث تأثير ضار على الصحة. ويتم استنتاج تلك الكمية من المادة على أساس أن متوسط وزن جسم الإنسان حوالى ٦٠ كجم وفى بروتوكولات أخرى ٧٠ كجم.

الخطر المقبول: **Acceptable risk.**

احتمالية وجود ضرر ما بمقدار ضئيل يكاد يكون جدير بالإهمال.

التراكم: **Accumulation.**

حدوث إضافة وزيادة لتركيز المادة بشكل متتالٍ أو متتابع إلى الكائن الحى أو إلى العضو المستهدف أو إلى الجزء من المكون البيئى مما ينتج عنه زيادة الكمية أو التركيز من تلك المادة بالكائن أو العضو أو المكون البيئى.

إنزيم الأسيتيل كولين إستريز: **Acetylcholinesterase.**

أحد الإنزيمات الموجودة بأنسجة الجهاز العصبى والعضلات وكرات الدم الحمراء ويقوم بالتحليل المائى لمادة الأسيتيل كولين إلى كولين وحامض خليك، مما يتيح نقل السيال العصبى عبر منطقة الاشتباك العصبى إلى الخلية العصبية التالية.

مثبط إنزيم الأسيتيل كولين إستريز: **Acetylcholinesterase inhibitor.**

عبارة عن أى مركب أو مجموعة من المركبات (المبيدات الفوسفورية العضوية والكرباماتية) التى يرجع إليها القدرة على إيقاف و تثبيط لفعل إنزيم الأسيتل كولين إستريز مما يكون نتيجته حدوث تداخل مع نقل السيالات العصبية بين الخلايا العصبية.

الحُماض: **Acidosis.**

ظروف مَرَضية تزداد من خلالها درجة تركيز أيونات الهيدروجين بسوائل الجسم إلى مستوى أعلى من الطبيعى وبالتالى يكون رقم الحموضة (pH) للدم أقل من القيمة المرجعية الطبيعية.

التنشيط: **Activation.**

ويقصد به زيادة الفعل البيولوجى، علىسبيل المثال، فى اختبارات القدرة على إحداث الطفرات، فإنه بتعرض المبيد المختبر إلى فعل بعض الإنزيمات الرئيسية مثل الإنزيمات الميكروسومية بالكبد، فقد تقوم هذه الإنزيمات بتفاعلات أيضية على هذا المبيد وتحويله إلى

نواتج أيضية قد تكون لها القدرة على إحداث طفرات وراثية بينما المركب الأصلى لا يُحدث ذلك التأثير.

المادة الفعالة: **Active ingredient (a.i.).**

وهى المادة من المبيد التى ترجع إليها الفعل السام أو الإبادى أو الطارد للمبيد ومن ثم، فهى المادة التى يتم تجهيزها على هيئة مستحضرات.

النقل النشط: **Active transport.**

إحدى ميكانيكيات نقل المواد من خلال الغشاء الخلوى وفيها تقوم الخلية باستهلاك طاقة من أجل تحريك ونقل المواد عبر أغشيتها من المكان قليل التركيز إلى المكان ذى التركيز العالى.

حاد: **Acute.**

عبارة عن التعرض للمبيد أو المادة السامة لمرة واحدة فقط أو لمرات قليلة خلال ٢٤ ساعة والتى من بعدها يظهر التأثير بشكل مباشر بعد التعرض ولفترة ١٤ يوماً.

النسبة بين الحاد إلى المزمن: **Acute – to – chronic ratio.**

عبارة عن نسبة تقديرية يتم حسابها تجريبياً أو رياضياً للمادة المختبرة بهدف التنبؤ بالسمية المزمنة التى تحدثها تلك المادة وذلك عندما تكون البيانات المتاحة هى بيانات السمية الحادة فقط.

السمية الحادة: **Acute Toxicity.**

يقصد بها التأثيرات المعاكسة التى تظهر خلال فترة زمنية قصيرة (من دقائق وحتى ١٤ يوماً) وذلك بعد إعطاء جرعة واحدة أو أكثر من جرعة فى خلال ٢٤ ساعة.

بحُرية (كما يشاء). ***Ad libitum.***

التأثير الإضافى: **Additive effect.**

يقصد به التأثير الزائد عن مجموع التأثير الناتج من إضافة مادتين أو أكثر متساويتين فى فعلهما.

التهاب الغدة اللمفية. **Adenitis.**

ورم خبيث ينشأ فى الخلايا الطلائية أو فى التراكيب الغدية. **Adenocarcinoma.**

ورم حميد ذو أصل غُدى. **Adenoma.**

مادة إضافية: **Adjuvant.**

عبارة عن مادة يتم إضافتها للمبيد أثناء تجهيز مستحضراته والتى قد تكون مادة مبللة أو ناشرة أو لاصقة أو مستحلبة يكون الهدف منها زيادة وتحسين الخصائص الطبيعية لمستحضر المبيد.

قشرة الكلية. **Adrenal cortex.**

غدة فوق الكلية (الغدة الأدرينالية). **Adrenal gland.**

الإدمصاص: **Adsorption.**

عبارة عن عملية من خلالها يتم إمساك المادة الكيميائية على سطح مادة صلبة مثل جزيئات التربة.

معامل الإدمصاص: **Adsorption coefficient (Koc).**

عبارة عن قياس درجة ميل المادة الكيميائية ليتم إدمصاصها على حبيبات التربة. بمعنى أنه بزيادة قيم هذا المعامل يدل ذلك على ميل المادة لكى تدمص بواسطة حبيبات التربة علاوة على بقائها فى حالة ذوبان فى محلول التربة. وعموماً، فإن الجزيئات شديدة الإدمصاص لا يتم ترشيحها ولا حتى تتحرك إلا بحركة حبيبات التربة نفسها. وعلى أية حال، فإن قيمة معامل الإدمصاص عندما تكون أقل من ٥٠٠ فإن ذلك يدل على قلة أو عدم الإدمصاص بل وأن الجزىء سيكون قابل للارتشاح. ويمكن حساب معامل الإدمصاص من المعادلة التالية:

معامل الإدمصاص= [تركيز المادة المدمصة/تركيز المادة الذائب] /% الكربون العضوى فى التربة.

التأثير المعاكس: **Adverse effect.**

يقصد به التغيرات الشكلية، الفسيولوجية، تغيرات النمو، التغيرات التى تطرأ على التطور

أو على فترة حياة الكائن الحى نتيجة للأضرار التى استطاعت المادة السامة أن تحدثها مما يكون نتيجته التأثير على القدرات الوظيفية أو القدرات على تعويض الإجهادات التى أحدثتها تلك المادة أو الظروف البيئية التى تعرض لها الكائن الحى.

هوائى:. **Aerobe.**

يقصد به الكائن الحى الذى يحتاج الأكسجين فى تنفسه ومن ثم يستطيع النمو والبقاء على قيد الحياة.

إيروسول: **Aerosol.**

عبارة عن معلق من جسيمات سائلة أو صلبة ميكروسكوبية يتم انتشارها فى وسط غازى. تلك الجزيئات تكون بطيئة التساقط.

سلوك عدوانى. **Aggressiveness.**

الورم الوعائى. **Agioma.**

نسبة الألبيومين إلى الجلوبيولين. **Albumin/Globulin ratio A/G ratio.**

وجود الألبيومين (المنفصل عن بلازما الدم) فى البول. **Albuminuria.**

إنزيم الفوسفاتيز القاعدى. **Alkaline phosphatase**

القلويدات: **Alkaloids.**

عبارة عن مركبات نيتروجينية حلقية غير متجانسة تنتجها بعض النباتات وذلك بهدف حماية نفسها من هجوم الكائنات الحية الدقيقة أو الآفات أو آكلات العشب.

القُلاء (قلوية الدم): **Alkalosis.**

يقصد بها الظروف المَرَضية التى تؤدى إلى أن تكون تركيزات أيون الهيدروجين فى سوائل الجسم منخفضة وأقل من الطبيعى ومن ثم تكون القيم المعبرة عن درجة الحموضة (pH) للدم تكون مرتفعة عن القيم المرجعية.

مادة مؤلكلة: **Alkylating Agent.**

المادة التى تستطيع إدخال مجاميع ألكيل استبدالية على المركب.

الحساسية: **Allergy.**

عبارة عن تغيرات بالجهاز المناعى تظهر على هيئة أعراض أو علامات على الأشخاص الحساسة بعد تعرضهم المسبق للمادة المسببة للحساسية. تلك الأعراض لا تظهر على الأشخاص غير الحساسة. ومن أشهر حالات الحساسية، حساسية الأنف، حالات الأرتيكاريا، الربو وكذلك التهاب الجلد.

سقوط الشعر. **Alopecia.**

البيئة: ويقصد بها البيئة بمكوناتها المحيطة بها. **Ambient.**

الاستكشاف / التقصى البيئى: **Ambient monitoring.**

عبارة عن مجموعة القياسات المتكررة والمستمرة للمواد فى البيئة من أجل تقييم التعرض البيئى لهذه المواد ومن ثم يمكن تقييم المخاطر التى تتعرض لها الصحة العامة.

اختبار إيـــمز: **Ames test.**

عبارة عن اختبار يتم إجراؤه خارج جسم الكائن الحى (***in vitro***) من أجل دراسة التأثيرات الطفرية، وفيه تستخدم سلالات بكتيرية من بكتريا (***Salmonella typhimurium***) التى سبق إحداث طفرات بها بحيث لا تستطيع النمو على بيئة غذائية لا تحتوى على الحمض الأمينى هيستيدين. بناءً على ذلك، فإن المواد المختبرة إذا كانت ذات تأثيرات طفرية، فإنها سوف تسبب طفرات لهذه السلالات بحيث تنمو على بيئة لا تحتوى على الهيستيدين. ذلك الاختبار يمكن إجراؤه فى وجود الجزء الميكروسومى (mix—S9) المعزول من كبد الفئران ويستطيع أن يقوم بإجراء التحولات الأيضية للمواد المختبرة.

الابتناء (الأيض البنائى): **Anabolism.**

العمليات الحيوية التى من خلالها تتحد الجزيئات الصغيرة لتكوين جزيئات أكبر.

لا هوائى: **Anaerobe.**

يقصد به الكائنات الحية (غالباً ما تكون الكائنات الدقيقة) التى لا تحتاج للأكسجين لاستمرار حياتها. وعموماً، فهناك نوعان من تلك الكائنات، النوع الإجبارى والنوع

الاختيارى وذلك من حيث قدرة النمو فى عدم وجود الأكسجين.

مادة تخديرية: **Anaesthetic.**

المادة التى تُحدث فقداناً للإحساس أو الشعور أو الإدراك. وعموماً، فهناك نوعان من تلك المواد، مواد تخديرية موضعية والأخرى كلية.

مادة مُسَكنة: **Analgesic.**

المادة التى تسبب تسكيناً أو تخفيف الألم بدون أن تسبب فقداناً للإدراك.

العُوار / الإعوار: **Anaphylaxis.**

تفاعل مناعى فورى وشديد من أهم خصائصه حدوث تقلصات بالعضلات الناعمة وانبساط للشعيرات الدموية نتيجة انسياب مواد فعالة معينة ذات تأثير صيدلانى وذلك كاستجابة لإعطاء مادة غريبة والتى غالباً ما تكون مادة بروتينية غريبة عن الجسم.

فقدان التمييز الطبيعى للخلية وتحولها إلى النوع الخبيث. **Anaplasia.**

استسقاء عام. **Anasarca.**

إسترويدات الجنس الذكرى (هرمون testosterone). **Androgens.**

فقر الدم (أنيميا): **Anemia.**

انخفاض فى تركيز الهيموجلوبين إلى أقل من المستوى الطبيعى وعادة ما يكون ذلك مصاحباً بانخفاض قيمة الهيماتوكريت وكذلك فى قيمة عدد كرات الدم الحمراء.

عدم تساوى حجرات القلب. **Anisocoria.**

فقدان للشهية. **Anorexia.**

الغياب الكلى للأكسجين أو نقصان وصوله للأنسجة. **Anoxia.**

التضاد: **Antagonism.**

تأثير مشترك لعاملين أو أكثر والذى تكون نتيجته النهائية أقل من مجموع التأثيرات التى تُحدثها هذه العوامل منفردة.

طارد لديدان الأمعاء: **Anthlemintic.**

مادة الهدف منها قتل الديدان الطفيلية للأمعاء ومن ثم يستطيع الجسم طردها خارجه.

مرض الجمرة الخبيثة. **Anthrax.**

مضاد حيوى: **Antibiotic.**

مادة يتم إنتاجها والحصول عليها من بعض الكائنات الحية الدقيقة كما يمكن أن تكون مخلقة وأى منهما يكون له القدرة على إيقاف نمو أو قتل الكائنات الحية الدقيقة الممرضة. وعموماً، فهناك درجة من التخصص بين المضاد الحيوى وبين نوعية الكائنات الممرضة التى يستطيع القضاء عليها.

الجسم المضاد: **Antibody.**

جزيئات معقدة التركيب تقوم الخلايا البلازمية بإنتاجها حيث تكون لها قدرة التعرف على المولد المضاد (Antigen). والأجسام المضادة تسمى كذلك بالجلوبيولينات المناعية [Immunoglobulins (Ig)].

مضاد كولينيرجى: **Anticholinergic.**

يقصد به عملية منع انتقال نبضات العصب الباراسمبثاوى، كما يقصد بها المادة التى تمنع انتقال نبضات العصب الباراسمبثاوى.

مضاد للتجلط: **Anticoagulant.**

مادة تمنع تجلط الدم (مثل بعض المركبات المستخدمة فى مكافحة القوارض).

الفعل المانع للتشنج. **Anticonvulsive action.**

ترياق (مادة مضادة للفعل السام): **Antidote.**

عبارة عن المادة التى لها القدرة أن تعمل بصفة متخصصة على إبطال أو التقليل من تأثيرات المادة السامة بجسم الكائن الحى من خلال فعل كيميائى أو صيدلانى متخصص.

مُولِّد المُضاد. **Antigen.**

مضاد الناتج الأيضى: **Antimetabolite.**

مادة يكون تركيبها مشابهاً لناتج أيضى ما والتى تتنافس معه أو تحل محله ومن ثم تمنع أو

تقلل من قدرة الاستفادة منه.

مادة تقلل من درجة الحرارة المرتفعة بالجسم. **Antipyretic.**

مضاد للمقاومة: **Anti-resistant.**

مادة يتم إضافتها لمستحضرات مبيدات الآفات بهدف تقليل مقاومة الآفات لهذه المبيدات.

مضاد للعفونة. **Antiseptic.**

مضاد لمرض الزهرى. **Antisyphilitic.**

قلق. **Anxiety.**

انقطاع البول. **Anuria.**

الحُبسة (فقدان قدرة الكلام): **Aphasia.**

فقدان القدرة على التحدث أو الكتابة أو فهم لغة الحديث أو الكلمات المكتوبة أو الإشارات نتيجة لضرر أو مرض قد حدث بالمخ.

مبيد لحشرات المَن. **Aphicide.**

الموت الخلوى الفسيولوجي: **Apoptosis.**

إحدى ميكانيكيات الموت الخلوى والتى تتميز بحدوث مجموعة من المراحل والتغيرات الكيميائية الحيوية بالخلايا التى ستموت بتلك الميكانيكية. ومن أهم التغيرات هى زيادة نشاط مجموعة إنزيمات تسمى (Caspace) التى تؤدى فى النهاية إلى تجزىء هضم للحمض النووى (DNA) بالخلية مما يكون نتيجته حدوث الموت للخلايا المتأثرة بهذه الخطوات. وعموماً، فقد عُرفت تلك الظاهرة سالفاً باسم الموت الخلوى المبرمج إلا أن هناك إختلافاً معنوياً بينهما.

لافقاريات مائية: **Aquatic invertebrates.**

كائنات حية مائية لا تمتلك عموداً فقرياً.

علم سموم البيئة المائية: **Aquatic toxicology.**

أحد أفرع علم السموم ولكنه يهتم بدراسة التأثيرات المعاكسة للمواد السامة على الكائنات الحية المائية سواءً فى المياه العذبة أو المالحة وكذلك على الأنظمة البيئية التى تحتويهم.

مبيد للأشجار **Arboricide.**

عدم اتساق النبض: **Arrhythmia.**

أى تغير عن المعدل الطبيعى لضربات القلب.

تصلب شرايين: غلاظة وزيادة سُمك جدران الشرايين. **Arteriosclerosis.**

ألم فى المفصل. **Arthralgia.**

التليف الرئوى الناتج عن استنشاق لمسحوق الإسبستوس. **Asbestosis.**

إختناق: **Asphyxia.**

الحالة الناتجة عن قلة الأكسجين وما ينتج عن ذلك من صعوبة التنفس وخلل بالحواس وفى الحالات الشديدة يؤدى الاختناق إلى تقلصات وعدم الإدراك والموت.

المادة التى تمنع نقل واستخدام الكائنات الحية للأكسجين. **Asphyxiant.**

الاختبار/التقييم: **Assay.**

عبارة عن عملية تحليل من خلالها يمكن التقدير والكشف الكمى عن وجود أو غياب تأثير معين أو مركب.

داء الربو: **Asthma.**

مرض مزمن فى الجهاز التنفسى وأهم خصائصه هو تقلص فى الشُعب الهوائية وزيادة الإفراز المخاطي واستسقاء للحويصلات الرئوية مما يؤدى إلى صعوبة التنفس والسعال والتصفير أثناء النوم.

مادة قابضة: **Astringent.**

مادة تسبب تقلصات وانقباضات للخلايا والأنسجة من خلال إحداث انكماش لهما ومن ثم يتم إيقاف الإفراز.

الهزع–التخلج. **Ataxia**

حالة من عدم انتظام المشى أو الحركة بسبب فقدان أو فشل التناسق العضلى.

تصلب الشرايين: **Atherosclerosis.**

عبارة عن تصلب من أهم خصائصه التوزيع غير المنتظم للترسبات الدهنية بالطبقة الباطنية

للشرايين الكبيرة والمتوسطة الحجم. تلك الترسبات تكون مصحوبة بحالة من التليف والتكلس.

Atony
وهن–ضعف.

Atrophy
الضمور: نقصان حجم الخلية أو النسيج أو العضو.

Autoimmune disease
مرض المناعة الذاتية:
ظروف مَرَضية ينتج عنها أن جسم الكائن الحى يعمل على إنتاج أجسام مضادة أو خلايا متخصصة ترتبط بمكونات أنسجته مما يتسبب عنه أضرار فى تلك الأنسجة. ومن الأمثلة على ذلك مرض التهاب المفاصل (الروماتويد).

Autointoxication
تسمم ذاتي.

Autopsy.
تشريح الجثة:
إجراء فحص لأعضاء وأنسجة الجثة (جثة جسم آدمى) بعد الوفاة من أجل تحديد سبب الوفاة أو سبب الظروف المرضية التى أدت إلى الوفاة.

Avicide.
مبيد للطيور.

Azotemia.
تنترج الدم:
تراكم المخلفات النيتروجينية مثل اليوريا والنيتروجين فى الدم.

Background level.
مستوى الخلفية: التركيز الطبيعى للمادة الكيميائية فى البيئة.

Bactericide.
مبيد بكتيرى.

Behavioral teratology.
التشوه السلوكى:
العجز الوظيفى الناتج عن تعرض الكائن الحى لمادة سامة للجهاز العصبى أثناء المراحل المبكرة لنموه.

Benign tumor.
ورم حميد: ورم غير سرطانى.

Beriberi.
بيريبيرى (مرض ينشأ من نقص فيتامين ب).

البريليوسيةك تسمم بمعدن البريليوم **Berylliosis.**

مرض البيريليوم: **Beryllium disease.**

مرض يصيب الرئة نتيجة للاستنشاق المستمر (المزمن) لمساحيق معدن البيريليوم.

انحراف: **Bias.**

تصميم تجريبي غير ملائم يؤدى إلى الحصول على نتائج أو استنتاجات غير ممثلة لمجموع التعداد من الكائنات التى اشتملتها الدراسة.

البيليريـــوبـــين: **Bilirubin.**

صبغة صفراء برتقالية اللون عبارة عن ناتج هدم بروتينات الدم (الهيموجلوبيـــن، الميوجلوبيـــن و السيتوكروم) والتى تسرى مع بلازما الدم حيث تكون مرتبطة بالألبيومين أو على هيئة مركبات جلوكورونيدية تذوب فى الماء ومن ثم يتم إخراجها بالعصارة الصفراوية التى يفرزها الكبد.

التراكم الحيوى: **Bioaccumulation.**

عبارة عن الزيادة المستمرة فى كمية المادة فى الكائن الحى أو بجزء منه والتى تظهر نتيجة أن معدل الامتصاص أو التناول لهذه المادة يفوق مقدرة هذا الكائن عن إزالة هذه المادة من جسمه.

التنشيط الحيوى: **Bioactivation.**

التحول الأيضى للمادة الغريبة إلى مشتقات أكثر سمية.

التقييم الحيوى: **Bioassay.**

عبارة عن اختبار من خلاله يمكن تقدير التأثير الذى تُحدثه مادة ما (وليكن مبيد ما) على تعداد من الكائنات الحية. أيضاً تم تعريفه على أنه تحديد العلاقة بين أى مؤثر سواءً كان طبيعياً أو كيميائياً أو فسيولوجياً وبين استجابة الأفراد أو الكائنات المختبرة لهذا المؤثر.

التركيز الحيوى: عبارة عن تراكم المادة فى أنسجة الكائن الحى (وليكن السمك) لمستويات أكبر من المستويات الطبيعية فى البيئة المحيطة بهذا الكائن (الماء). **Bioconcentration.**

عامل التركيز الحيوى: **Bioconcentration factor.**

عبارة عن معيار يمكن من خلاله قياس ميل المادة للتراكم. أيضاً فهو عبارة عن نسبة تركيز المادة فى الكائن الحى (ملجم/كجم) إلى تركيز نفس المادة فى البيئة المحيطة بذلك الكائن (ملجم/لتر بالنسبة للأنظمة المائية).

عامل التركيز الحيوى: **Bioconcentration factor (BCF).**

يقصد به ميل المادة الكيميائية لتكون أكثر تركيزاً فى الكائن المائى بدرجة أكبر من تركيزها فى البيئة. وعموماً، فإنه يتم حساب ذلك العامل بقسمة تركيز المادة الكيميائية فى الكائن الحى المائى (وزن رطب) على تركيز المادة فى الماء.

التدهور أو الانهيار الحيوى: **Biodegradation**

تدهور وانحلال المادة إلى العديد من المركبات المكونة لها بفعل الكائنات الحية الدقيقة مثل البكتريا.

نصف العمر البيولوجى (نصف الحياة): **Biological half-life / half-time ($t_{1/2}$).**

عبارة عن الوقت المطلوب لتقليل كمية المادة الموجودة فى نظام بيولوجى ما إلى النصف بواسطة العمليات البيولوجية.

الاستكشاف/التقصى البيولوجى: **Biological Monitoring.**

عبارة عن القياسات المتكررة والمستمرة للمواد السامة أو نواتجها الأيضية أو لتأثيراتها الكيميائية الحيوية فى الأنسجة أو فى إفرازات الكائن الحى أو فى الهواء الزفير الناتج منه من أجل تقييم التعرض المهنى أو التعرض البيئى والتأثير على الصحة وذلك بالمقارنة بالقيم المرجعية.

التضخم الحيوى: **Biomagnification.**

تسلسل العمليات البيولوجية فى نظام بيئى ما مما يؤدى إلى أن تكون تركيزات مادة ما أعلى ما يمكن فى الكائنات الحية الموجودة فى أعلى السلسلة الغذائية. بمعنى آخر، هى العملية المؤدية إلى أن يكون تركيز المادة فى كائن حى أعلى من تركيزها فى غذائه.

الدليل الحيوى: **Biomarker.**

هو استخدام وقياس نظام بيولوجى ما من أجل تحديد التأثير السام الحادث فى الكائن

الحى أو بأحد المكونات البيئية. بمعنى آخر، هو الدليل الذى يتم الاسترشاد به لمعرفة ما يحدث فى نظام بيولوجى ما من حيث تعرضه لمادة ما أو ما تحدثه تلك المادة من تأثير ضار.

المعدنة الحيوية: Biomineralization.

التحول الكامل للمواد العضوية إلى مشتقات غير عضوية بواسطة الكائنات الحية خاصة الكائنات الحية الدقيقة.

استئصال نسيج من الجسد الحى للفحص المجهرى. Biopsy

التحول الحيوى: Biotransformation.

يقصد به مجموعة التغيرات الكيميائية الحيوية التى تطرأ على المركب الغريب بمجرد دخوله إلى داخل جسم الكائن الحى. تلك التغيرات قد تكون إنزيمية أو لا إنزيمية وقد ينتج عنها إما نواتج أيضية أقل سمية أو أكثر سمية. وعموماً، فإنه فى معظم الحالات تؤدى تلك العملية إلى إنتاج نواتج أيضية أكثر ذوباناً فى الماء ومن ثم أكثر قابلية للإخراج فى البول أو البراز ومن ثم تساهم فى إزالة السمية.

مرض القدم السوداء: Blackfoot disease.

مرض ناشئ من التعرض على المدى الطويل للزرنيخ. وقد تم ملاحظته لأول مرة فى تايوان فى المناطق ذات المحتوى العالى من الزرنيخ فى مياه الشرب. ومن أهم أعراض ذلك المرض هو عدم انتظام الدورة الدموية مما يؤدى إلى غرغرينا فى القدم والأطراف الأخرى.

نوبات من فقدان الوعى. Blackout spells

النـــزيف — الإدماء. Bleeding

نيتروجين يوريا الدم. Blood Urea Nitrogen (BUN)

عدم وضوح الرؤية. Blurred vision

الخلية اللنفاوية من النوع (B): B-lymphocyte.

أحد أنواع الخلايا اللنفاوية والتى تعمل على تخليق وإفراز الأجسام المضادة كاستجابة لوجود المادة الغريبة. بمعنى آخر، هى المسئولة عن إحداث الاستجابة المناعية.

Body burden. **حمل الجسم:**

الكمية الإجمالية من المادة الكيميائية بجسم الكائن الحى عند وقت معين.

Bolus. **مُضغة:**

كتلة أو جرعة من المادة التى يتم ابتلاعها أو اعطاؤها على مرة واحدة.

Bone Marrow **نخاع العظام.**

Botulism. **البوتيوليزم:**

مرض يسبب الشلل نتيجة تناول غذاء ملوث بالتوكسينات التى تفرزها بكتريا (*Clostridium botulinum*)

Bowel **أحشاء.**

Brady- بادئة معناها **بطىء:**

المعنى الدقيق لكلمة بطىء مثلاً يقال (**Brady**cardia) ليستدل على ذلك ببطء غير طبيعى فى معدل ضربات القلب.

Bradycardia. **بطء القلب.**

Bradypnea. **بطء غير طبيعى فى التنفس.**

Brain Stem. **ساق المخ.**

Breathing zone. **منطقة التنفس:**

المساحة التى قطرها ٠,٥ متر من وجه الشخص.

Broad spectrum pesticide. **مبيد آفات واسع المدى:**

يقصد به مبيد آفات له القدرة على مكافحة مدى واسع من أنواع الآفات.

Bronchitis. **الالتهاب الشُعبى.**

Bronchoconstriction. **ضيق الشُعَب:** **ضيق الممرات الهوائية فى الرئة.**

Caecum. **المصران الأعور.**

Cancer. **السرطان:**

مرض من أهم خصائصه النمو السريع وغير المتحكم فيه للخلايا الشاذة والتى تتحول إلى أورام خبيثة.

كربوكسى هيموجلوبين: **Carboxyhaemoglobin.**

المركب الذى يتكون من اتحاد أول أكسيد الكربون مع الهيموجلوبين فى دم الحيوانات وغير القادر على نقل الأكسجين للأنسجة.

مُسَرطِن : **Carcinogen (ic).**

يقصد به المادة (كيميائية أو بيولوجية) التى يكون لها القدرة على إحداث النمو الخبيث للخلايا ومن ثم حدوث السرطان.

ظاهرة حدوث السرطان. **Carcinogenicity.**

اختبار القدرة على إحداث السرطان. **Carcinogenicity test.**

ورم خبيث لنسيج ذى أصل طلائى. **Carcinoma.**

قلب. **Cardia.**

عَرَض قلبى. **Cardinal Symptom.**

تضخم فى القلب. **Cardiomegaly.**

مادة سامة للقلب. **Cardiotoxic.**

الجهاز القلبى الوعائى: **Cardiovascular system.**

هو الجهاز الذى يشمل القلب والأوعية الدموية.

آكلات اللحوم. **Carnivora.**

مادة حاملة: **Carrier.**

عبارة عن مادة تضاف للمادة الفعالة للمبيد بهدف حمل المادة الفعالة ونشرها على أكبر مساحة ممكنة من السطح المعامل وكذلك تحسين بعض الصفات الطبيعية والكيميائية للمادة الفعالة لذلك المبيد.

نزلة–أزمة تنفسية. **Catarrhal.**

مادة مخلبية: **Chelating agent.**

مركب عضوى له القدرة على تكوين روابط تساهمية مع أيونات المعادن مما يؤدى إلى

إنتاج مركبات ثابتة يمكن إخراجها من الجسم ولذلك، فإن هذه المركبات تستخدم فى علاج حالات التسمم بالمعادن.

طفح المكلورات: **Chloracne.**

حالة من الطفح الجلدى تنتج من التعرض لبعض المواد الكلورينية العضوية مثل المركبات عديدة الكلور ثنائية الفينيل (polychlorinated biphenyl).

تلوى. **Choreoathetosis.**

الانحراف الكروموسومى: **Chromosomal aberration.**

التغيرات أو الخلل أو عدم الانتظام الذى يطرأ على الكروموسومات سواءً من حيث العدد أو الشكل أو التركيب وذلك بفعل بعض المواد السامة مما قد ينتج عنه حدوث تشوهات فى الأجنة أثناء نموها.

الكروموسوم: **Chromosome.**

تركيب عضوى بنواة الخلية ويتم تكوينه أثناء الانقسام الميتوزى، ويتكون من الحمض النووى (DNA) وبروتين. وعموماً، فهو يحتوى على الجينات المسئولة عن عملية توريث الصفات.

مزمن: **Chronic.**

عبارة عن التأثيرات السلبية الناتجة عن التعرض المتكرر للمادة السامة لفترات زمنية طويلة تتراوح ما بين ستة أشهر إلى سنتين.

دراسة السمية المزمنة: **Chronic toxicity study.**

دراسة تأثير المادة السامة عندما يتم إعطاء جرعات متكررة منها للحيوانات لفترة تبدأ من ستة شهور فأكثر.

التليف الكبدى **Cirrhosis.**

الطمى: **Clay.**

أحد مكونات التربة ويتكون من حبيبات بالغة الدقة (قطرها أقل من٠,٠٠٢ مليمتر).

ذلك مما يتيح معه مساحة سطح كبيرة لإدمصاص الجزيئات. وعموماً، فإن تركيب التربة يتم تقديره من حيث نسب محتواها من الرمل والسيلت والطمى والطَفل.

التصفية: **Clearance.**

الحجم من الدم أو البلازما الذى يتم تصفيته (تخليصه أو تنظيفه) من مادة ما من خلال إزالتها (بعد حدوث تمثيل لها وإخراجها) أثناء فترة زمنية معينة ولذلك يعبر عن التصفية بالوحدات الحجمية لكل وحدة زمنية.

الشَق الحلقى: **Cleft palate.**

أحد العيوب الخلقية الموجودة قبل أو عند الولادة وهى عبارة عن شق أو تجويف فى سقف الحلق بفم الطفل المولود.

الدراسات الإكلينيكية (السريرية): **Clinical studies.**

يقصد بها الدراسات التى يتم اجراؤها على الإنسان تحت ظروف متحكم فيها.

إدراك. **Cognitive.**

التهاب الغشاء المخاطى للقولون. **Colitis.**

غيبوبة. **Coma.**

الاسم الشائع: **Common name.**

عبارة عن اسم للمبيد يكون متعارف عليه فيما بين الدول المختلفة ويتم الموافقة على ذلك الاسم من خلال العديد من المنظمات. وعموماً، فإن ذلك الاسم يختلف عن الاسم التجارى للمبيد والذى يختلف من دولة إلى أخرى. لذلك، فإنه بالنسبة لأى مبيد، هناك اسم شائع واحد ولكن لنفس المبيد توجد عدة أسماء تجارية.

عامل التركيز: **Concentration factor.**

يقصد به المقياس الذى يدل على ما إذا كان المبيد يتراكم فى أنسجة الكائن الحى أم لا. ويتم حساب ذلك المعامل من خلال قسمة تركيز المركب فى النسيج على تركيز المركب فى الغذاء الذى تم تناوله.

اضطراب. **Confusion.**

احتقان. **Congestion.**

المقترن: **Conjugate.**

معقد ناتج من ارتباط مركبين أحدهما طبيعى والآخر غريب عن الجسم. فعلى سبيل المثال، مقترنات الجلوكورونيدات تنتج من اقتران المبيدات بحامض الجلوكورونيك فى الثدييات.

الاقتران: **Conjugation.**

ميكانيكية تحدث أثناء مرحلة من تفاعلات التحول الأيضى من الدرجة الثانية حيث يحدث ارتباط بين جزىء داخلى المنشأ (مثل الجلوتاثيون) وبين مجموعة فعالة فى المركب الغريب مما يؤدى فى النهاية إلى تغيير طبيعة المركب الغريب ومن ثم تسهيل إخراجه وبالتالى تقليل تفاعله مع هدفه البيولوجى مما يؤدى إلى تقليل سميته.

الملتحمة (غشاء باطن الجفن): **Conjunctiva.**

غشاء مخاطى يغطى كرة العين ويحدد المساحة السفلية لجفن العين.

التهاب فى الملتحمة. **Conjunctivitis.**

التقييم الوقائى للمخاطر: **Conservative assessment of risk.**

إجراء يقصد به تقييم المخاطر على أساس افتراض أسوأ احتمال يمكن حدوثه ومن ثم ينتج عن ذلك أعلى قيمة احتمال للخطر وهذا ما تعتمد عليه قرارات إدارة المخاطر وبالتالى فإن ذلك يؤدى إلى زيادة درجة الأمان.

إمساك. **Constipation.**

مادة اتساخية: **Contaminant.**

أى مادة صلبة أو سائلة أو غازية أو ناتج أيضى صلب أو سائل أو غازى غير مرغوب فى وجودها ولكن تتواجد فى الوسط البيئى الصلب أو السائل أو الغازى وذلك بتركيزات لا تُحدث أضراراً معنوية أو تأثيرات معاكسة على الصحة العامة للكائنات الحية أو المكونات البيئية على المدى الطويل. ولذلك، فإن وجود المادة الاتساخية فى الوسط البيئى يُطلق عليه اتساخ (Contamination).

Contraction. **تقلص.**

Convulsions. **تشنجات.**

Convulsive seizures. **نوبات تشنجية.**

Cornea. **قرنية العين.**

Corneal Ulcer. **قرحة فى قرنية العين.**

Coronary artery. **الشريان التاجى.**

Coronary Insufficiency. **قصور تاجى.**

Coronary occlusion. **انسداد تاجى.**

Coronary sclerosis. **تصلب تاجى.**

Coronary vein. **وريد تاجى.**

Corrosion. **تآكل.**

Corrosive. **مادة آكلة:**

مادة تسبب تأثيراً ضاراً ومؤذياً للجلد أو العين أو فى داخل الجهاز التنفسى أو الهضمى نتيجة التلامس معها بشكل واضح.

Corrosive poison. **سُم يحدث التآكل.**

Cough. **سعال.**

Critical concentration (for a cell or organ). **التركيز الحرج:**

الملحقات

تركيز المادة السامة الذى عنده تبدأ ظهور تغيرات وظيفية غير مرغوبة والتى قد تكون تغيرات عكسية أو غير عكسية فى الخلية أو العضو

التأثير الحرج: **Critical effect.**

أول درجة تأثير معاكس يظهر حينما يصل التركيز الحرج أو الجرعة من المادة السامة للعضو المستهدف.

التأثير التراكمى: **Cumulative effect.**

التغير المعاكس العام الذى يظهر نتيجة تكرار التعرض لجرعات من المادة السامة وذلك على هيئة زيادة للتوابع البيولوجية المتمثلة فى صورة تأثير.

التعرض التراكمى: **Cumulative exposure.**

عبارة عن مجموع عمليات التعرض التى حدثت لكائن ما إلى مادة ما خلال فترة زمنية معينة.

جلدى : متعلق بالجلد. **Cutaneous.**

سيانيدى: المركب القادر على إنتاج السيانيد. **Cyanogenic.**

الإزرقاق: **Cyanosis.**

زرقان لون البشرة وكذلك الأنسجة المخاطية وأظافر الأصابع نتيجة النقص الكبير غير الطبيعى للهيموجلوبين وكذلك كنتيجة لنقص الأكسجين.

التهاب المثانة. **Cystitis.**

سيتوكروم ب ٤٥٠: **Cytochrome P450.**

أحد أنواع البروتينات المصاحبة للشبكة الإندوبلازمية وأُطلق عليها هذا الرقم بسبب أن أقصى معدل لامتصاصها الضوئى يكون عند طول موجى قدره ٤٥٠ نانومتر. تلك البروتينات تعتبر من أهم المكونات لمجموعة الإنزيمات التى تقوم بالعديد من الوظائف والتى من أهمها تحفيز العديد من تفاعلات الأكسدة للمركبات الغريبة المحبة للدهون سواءً كانت مركبات داخلية أو خارجية المنشأ.

الوراثة الخلوية: **Cytogenetics.**

أحد أفرع علم الوراثة والذى يهتم بربط العلاقة بين تركيب وعدد الكروموسومات بالخلايا وبين التغير الحادث بالنوع الوراثى لها وكذلك بالمظهر الخارجى.

انحرافات خلوية: **Cytological aberration.**

إنحرافات لبعض الخلايا سواءً من حيث التركيب أو الوظيفة بشكل يخالف الخلايا الطبيعية.

سام خلوياً: **Cytotoxic.**

دراسة السبب من وراء حدوث الضرر المؤثر على تركيب الخلية وكذلك وظائفها المختلفة.

التسمم الخلوى: **Cytotoxicity.**

يقصد بها قدرة المادة على إحداث تغيرات ما على الشكل الخارجى أو الناحية الوظيفية أو عمليات الأيض الحيوى فى الخلايا. أيضاً، فقد تم تعريف التسمم الخلوى على أنه عبارة عن مجموعة الدراسات المهتمة بالتأثيرات المعاكسة للمواد الكيميائية وأيضاً العوامل الطبيعية على الخلايا سواءً كانت تلك التأثيرات وصفية أو كمية.

مُسقِط للأوراق: **Defoliant.**

المادة التى تستخدم لإزالة الأوراق النباتية بسبب أن هذه المادة تُحدث فعلها السام على النباتات الحية.

مشوه — عاهة. **Deformity.**

التدهور: **Degradation.**

يقصد به التغيرات الكيميائية التى تطرأ على المبيد. وعموماً، فإن التغيرات قد تكون بسبب عوامل كيميائية أو بيولوجية على المركب الأصلى بشكل يجعله يتحول إلى مركبات أبسط فى التركيب.

الفعل المتأخر. **Delayed Action.**

عته – خبل. **Dementia.**

إزالة / اضمحلال للغلاف الميليني المغلف للألياف العصبية. **Demyelination.**

الدنترة: **Denaturation.**

عملية يقصد بها حدوث التغير فى التركيب الجزيئى للبروتينات بطريقة يجعلها غير قادرة على القيام بوظيفتها بصورة طبيعية. ذلك التغير يكون غير عكسى ويحدث إما من خلال إضافة ميثانول أو أسيتون أو من خلال التعرض للحرارة العالية.

اكتئاب. **Depression.**

بثرات جلدية **Dermal blistering.**

تهيج الجلد: **Dermal irritation.**

يقصد به تفاعلات فى الجلد تنتج بعد تعرضه لمادة كيميائية أو طبيعية وأهم ما يميز هذه التفاعلات هو حدوث التهابات قد تودى إلى موت الخلايا فى المنطقة التى تم تعريضها

جلدى: يختص بالجلد. **Dermal.**

التهاب الجلد. **Dermatitis.**

يُضعف/ يُزيل الحساسية: **Desensitization.**

الانخفاض الحاد فى مستوى حساسية الكائن الحى للمادة التىكانت تسبب له حساسية من قبل.

تقشر الجلد: **Desquamation.**

انفصال الطبقة الخارجية للجلد على هيئة قشور أو قطع صغيرة.

فقد / تقليل السمية: **Detoxication.**

يقصد بذلك التحولات الإنزيمية التى تحدث على المادة الكيميائية مما يحولها فى النهاية إلى مادة أقل سمية أو بمعنى آخر، تحول المادة الكيميائية لصورة لا يمكن تنشيطها حيوياً. وعموماً، فإن ذلك المصطلح يختلف عن مصطلح [إزالة السمية (detoxification)] والذى يقصد به إزالة المادة الكيميائية من الجسم.

داء البول السكرى. **Diabetes mellitus.**

الحجاب الحاجز. **Diaphragm.**

الإسهال. **Diarrhea.**

التسمم الغذائى. **Dietotoxicity.**

الانتشار: **Diffusion.**

ويقصد به حركة الجزيئات من المنطقة الأكثر تركيزاً إلى الأقل تركيزاً.

غزارة أو إدرار البول: يقصد به الإخراج البولى بصورة **Diuresis.**

مُدر للبول: المادة التى تسبب زيادة إنتاج أو إدرار البول. **Diuretic.**

دوار — دوخة. **Dizziness.**

التقويم السائد المميت: **Dominant lethal assay.**

عبارة عن اختبار قدرة المبيد على إحداث الطفرات السائدة المميتة من حيث قدرته على النفاذ من خلال النسيج التناسلى وإحداث ضرر جينى. ويتم إجراء ذلك الاختبار من خلال معاملة ذكور الحيوانات التجريبية بالمبيد المختبر بصورة حادة (جرعة حادة منفردة) أو على مدار فترة إنتاج الحيوانات المنوية. بعد ذلك، فإنه يتم السماح لهؤلاء الذكور بالجماع (التزاوج) مع الإناث التى يتم تشريحها بعد ١٤ يوماً من الحمل بهدف إجراء الفحوصات اللازمة على الأجنة من حيث عددها وحيويتها.

جرعة: **Dose.**

الكمية الإجمالية من المادة التى يتم إعطاؤها أو أخذها أو امتصاصها بواسطة الكائن الحى. وفى المجال البحثى، فإنه يتم إعطاؤها بحيث تكون منسوبة لكل وحدة وزنية من وزن الجسم. مثلاً يقال، جرعة مقدارها ٢٥ ملجم/كجم من وزن الجسم.

الجرعة — استجابة: **Dose-response.**

عبارة عن علاقة كمية بين الجرعة من المبيد وبين درجة التأثير الناتج عن هذه الجرعة.

سيولة اللعاب. **Driveling.**

خمول. **Drowsiness.**

عقار / دواء: **Drug.**

أى مادة بامتصاصها إلى داخل الكائن الحى تؤدى إلى إحداث تغير أو تعديل لواحد أو أكثر من وظائفه. وعادة ما يقصد بذلك المصطلح المواد التى تستخدم بهدف الغرض العلاجى ولكن قد يستخدم نفس المصطلح للدلالة على المواد ذات الطبيعة الإدمانية من مخدرات ومنشطات وغير ذلك.

Dysfunction.
خلل وظيفي:
يقصد به عدم اكتمال الأداء الوظيفي للكائن الحي أو لأحد أعضائه أو أنسجته أو خلاياه بشكل طبيعي.

Dyspepsia.
سوء الهضم.

Dysphagia.
عسر البلع.

Dyspnea.
عُسر أو صعوبة التنفس.

Ecology.
علم البيئة:
أحد أفرع علم البيولوجي والذي يهتم بالدراسات الخاصة بالتفاعلات الحادثة بين الكائنات الحية وبين جميع العوامل الأخرى (بما في ذلك الكائنات الأخرى) وذلك بالبيئة التي تعيش فيها. تلك التفاعلات تكون محاطة بالعوامل البيئية التي تتحكم في درجة توزيع الكائنات الحية. وفي تعريف آخر، فهو العلم الخاص بدراسة التركيب والوظيفة لنظام بيئي ما ومكوناته سواءً كانت حية أو غير حية.

Ecosystem.
نظام بيئي:
يقصد به نظام التفاعل بين مجموعة بيولوجية وبين بيئتها غير الحية.

Ecotoxicology.
علم السمية البيئية (التسمم البيئي):
أحد أفرع علم السمية والذي يختص بدراسة التأثيرات السامة للمواد الكيميائية والطبيعية على الأنظمة البيئية بما تشملها من جميع الكائنات الحية خاصة على تلك الموجودة على هيئة تجمعات تتواجد في أنظمة بيئية محددة المعالم. وتشمل تلك التأثيرات دراسة عمليات انتقال المواد السامة ومسارها وتفاعلاتها مع المكونات البيئية (تربة –ماء–هواء) والتي تعيش فيها تلك الكائنات.

Eczema.
الإكزيما (مرض جلدي).

Edema (oedema).
الاستسقاء:
وجود كميات كبيرة من سوائل الجسم بصورة غير طبيعية بالمساحات بين الخلوية لأنسجة الجسم.

Effective concentration.
التركيز الفعال:
التركيز من المادة الذي يسبب حدوث استجابة مهمة ومحددة في نظام بيولوجي ما أو جهاز عضوي ما.

الجرعة الفعالة: **Effective dose.**

الجرعة من المادة التي تسبب حدوث استجابة مهمة ومحددة في نظام بيولوجي ما أو جهاز عضوي ما.

تدفق. **Efflux.**

صورة كهربية لعمل القلب. **Electrocardiogram (ECG).**

صورة كهربية للدماغ. **Electro-encephalogram (EEG).**

الإزالة أو التخلص: **Elimination.**

ويقصد بها إزالة المبيد من جسم الكائن الحي سواءً كان ذلك عن طريق البول أو البراز أو هواء الزفير أو العرق.

نصف الوقت اللازم للإزالة: **Elimination half-life ($t_{1/2}$).**

الفترة الزمنية اللازمة لبلازما الدم لكي ينخفض تركيز المادة بها إلى النصف.

إزالة: **Elimination.**

يقصد بها عملية النقل غير العكسي للمادة الكيميائية من الدورة الدموية إلى الأعضاء المتخصصة للإزالة والتي من بعدها يتم إزالتها من الجسم من خلال الإخراج.

هزال **Emaciation.**

انسداد في الوعاء الدموي. **Embolism.**

التسمم الجنيني: **Embryotoxicity.**

التأثير السام الذي تُحدثه المادة السامة على الجنين أثنا المراحل الأولى من الحمل وذلك نتيجة لتعرض الأم للمادة السامة أثناء المراحل الأولى للنمو الجنيني. ذلك التأثير يشمل التشوهات والخلل الوظيفي والخلل في النمو وأيضاً موت الأجنة.

مقيئ. **Emetic.**

انتفاخ الرئة. **Emphysema.**

أمراض الدماغ. Encephalopathy.

التهاب بطانة الرحم. Endometritis.

سُم داخلى المنشأ. Endotoxin.

المحصلة النهائية: Endpoint.

يقصد بها الهدف البيولوجى الذى يمكن التعبير عن ما حدث له من تغيرات بصورة كمية بحيث يمكن استخدامه كدليل على تأثير مادة ما على نظام بيولوجى ما.

التهاب معوى: التهابات فى الأمعاء. Enteritis.

الدورة الكبدية الداخلية: Enterohepatic circulation.

عملية دوران للمادة حيث تشمل إعادة امتصاص الأمعاء للمواد التى تم إخراجها من خلال الصفراء والتى يتبعها إعادة نقل لهذه المادة مرة أخرى إلى الكبد مما يجعلها عرضة للإخراج الصفراوى مرة أخرى.

الاتساخ البيئى. Environmental Contamination.

المآل البيئى: Environmental fate.

يقصد بذلك جميع العمليات من النقل والتخزين والتحول والتفاعلات التى تتعرض لها المواد الكيميائية أو البيولوجية (سواءً كانت مواد إتساخية أو ملوثة) بمجرد وصولها للمكونات البيئية.

التسمم البيئى. Environmental Poisoning.

التلوث البيئى. Environmental Pollution.

علم الوبائيات: Epidemiology.

عبارة عن الدراسات التى تختص بحدوث وتوزيع أو انتشار مرض ما أو تأثير سام ما على تعداد ما من الكائنات الحية.

الصرع. Epilepsy.

السرطان الظهارى: الورم الذى ينشأ من نسيج طلائى. **Epithelioma.**

تآكل. **Erosion.**

الحُمامى: **Erythema**

التهاب جلدى يتميز باحمرار لون الجلد بسبب الاحتقان الحادث بالشعيرات الدموية.

حمرة. **Erythirsm.**

ندبة (من أثر الحرق). **Eschar.**

إنزيمات الإستريز. **Esterases.**

استنتاج أقصى ما يمكن تناوله يومياً: **Estimated maximum daily intake (EMDI).**

يقصد بذلك عملية التنبؤ بأقصى كمية من متبقى المادة الضارة التى يمكن تناوله يومياً على أساس استنباط متوسط معدلات استهلاك الغذاء لكل شخص وما يمكن أن تحتويه من أقصى كمية من متبقيات هذه المادة على الجزء القابل للاستهلاك من السلعة الغذائية وما يتبع ذلك من إجراء للتصحيح من حيث الزيادة أو النقصان لكمية المتبقيات لهذه المادة الناتجة من تحضيرها وذلك من خلال عمليات التصنيع الغذائى المختلفة. وعادة ما يتم التعبير عن هذه القيمة (EMDI) بالمليجرام متبقى/شخص.

الإستروجين: إسترويد الجنس الأنثوى. **Estrogen.**

سُم خارجى. **Exotoxin.**

التعرض: **Exposure.**

يقصد به: (١). وصول تركيز أو كمية من مادة ما أو من كائنات حية دقيقة ما إلى الكائن الحى أو إلى مجموعة من الكائنات أو الأعضاء أو الأنسجة أو الخلايا التى تستهدفها هذه المادة. وعادة ما يتم التعبير عن عملية التعرض بطريقة رقمية من خلال الأرقام المعبرة عن تركيز المادة أو فترة تواجدها.

(٢). يقصد به العملية التى من خلالها تصبح المادة متاحة للامتصاص بواسطة التعداد المستهدف سواءً كان التعداد عبارة عن مجموعة من الكائنات أو الأعضاء أو الأنسجة أو الخلايا. وعموماً، فإن تعرض الكائن للمادة السامة إما أن يكون عن طريق الجلد (التلامس) أو الفم (ابتلاع) أو الاستنشاق.

تقييم التعرض: **Exposure assessment.**

العملية التى من خلالها يتم قياس أو تقدير تركيز أو كثافة أو فترات أو تكرار التعرض لمادة ما تتواجد فى البيئة المراد تقييم التعرض بها.

الاستقراء: **Extrapolation.**

استخدام بيانات أو نتائج التجارب التى تم إجراؤها على الحيوانات من أجل التنبؤ وتوقع نتائج ما يمكن حدوثه للإنسان.

هياج العين. **Eye irritation.**

جرعة مميتة. **Fatal dose.**

إجهاد. **Fatigue.**

تحلل الدهون. **Fatty degeneration.**

عدم تحكم فى التبرز. **Fecal incontinence.**

التسمم الجنينى: **Fetotoxicity.**

عبارة عن أن هناك مركباً ما قد أحدث تأثيراً ساماً على الجنين ولكن أثناء المرحلة الأخيرة من الحمل.

جنين. **Fetus.**

ضمور ليفى. **Fibroatrophy.**

ورم ليفى. Fibroma.

ورم ليفى عضلى. Fibromyoma.

التليف: النمو غير الطبيعى للنسيج الليفى. Fibrosis.

السمية على السمك. Fish-Toxicity.

نوبة — مرض. Fit.

نقطة الوميض: Flash point.

عبارة عن أقل درجة حرارة التى عندها يبدأ السائل فى التحول إلى أبخرة قابلة للاشتعال.

السلسلة الغذائية: Food chain.

عبارة عن تسلسل للأنواع المختلفة من الكائنات الحية من حيث إن كل نوع يكون مصدراً لغذاء النوع الذى يليه (من حيث المرتبة التقسيمية). وعادة ما تبدأ السلسلة الغذائية بالأنواع التى تتغذى على النبات والتى تتغذى عليها بالتالى آكلات اللحم. فعلى سبيل المثال، نجد أن حشرات نطاطات الأوراق تتغذى عليها الثعابين بينما البوم يتغذى على الثعابين.

الغذاء المتناول. Food Intake.

مستحضر. Formulation.

مادة تدخين. Fumigant.

مبيد فطرى. Fungicide.

الحوصلة الصفراوية. Gal Bladder.

المشيج (الجاميطة): Gamete.

يقصد بها خلايا التناسل (حيوانات منوية أو بويضات) والتى تحتوى أى منهما على العدد الفردى من الكروموسومات.

الغرغرينا. Gangrene.

غسيل مَعدى. Gastric lavage.

Gastritis.
التهاب المعدة.

Gastrointestinal tract (GI tract).
الجهاز المعدى معوى:
يقصد به القناة الهضمية بداية من الفم وحتى فتحة الشرج.

Gavage.
طريقة لإعطاء محلول ما للحيوان عن طريق الفم من خلال استخدام أنبوبة معدية مناسبة.

General malaise.
قلق وضيق عام (وعكة صحية).

General Use Pesticide (GUP).
مبيد شائع الاستخدام:
عبارة عن مبيد يمكن للفرد شراءه واستخدامه بدون أى نوع من الشهادات أو الترخيص بذلك. وعادة، فإن المبيدات التى تم تقسيمها على أنها شائعة الاستخدام بواسطة وكالة حماية البيئة، فإنها لا ينتج عنها أية أضرار سواءً على القائمين بالتطبيق أو على البيئة.

Genetic Toxicology.
علم السمية الوراثية:
أحد أفرع علم السمية والذى يهتم بدراسة المواد التى تستطيع إحداث تغيرات معاكسة على المادة الوراثية للكائن الحى.

Genital Organ.
عضو تناسلى.

Genotoxicity.
السمية الوراثية:
ويقصد بها الفعل السام أو التغيرات التى يُحدثها أى مركب على تركيب ووظيفة المادة الوراثية.

Genotype.
الطراز الجينى:
يقصد بها المكونات الجينية للكائن الحى كما يُظهرها التحليل الجينى أو الجزيئى أو بمعنى آخر الخريطة الجينية الكاملة بما فى ذلك الجينات السائدة والمتنحية والتى يحتويها كائن حى ما أو خلية أو عُضيات خلوية أو فيروسات.

Gestation.
الحمل: الفترة الزمنية التى تستغرقها فترة الحمل، فهى فى

Gingivitis.
التهاب اللثة.

التكبب: **Glomerular.**

عبارة عن تجمع أو تصالب شعيرات الأوعية الدموية أو الألياف العصبية (خاصة التى تحتويها الكُلى).

التهاب الكبيبات الكُلوية. **Glomerulonephritis.**

كبيبة. **Glomerulus.**

التهاب اللسان. **Glossitis.**

الجويتر: مرض تضخم الغدة الدرقية. **Goiter.**

المادة القادرة على إحداث مرض الجويتر. **Goitrogen.**

أساسيات التطبيق المعملى الجيد: **Good laboratory practice (GLP) principles.**

يقصد بها القواعد الأساسية التى تنص عليها التشريعات المهتمة بتنظيم الظروف المحيطة بالدراسات المعملية بحيث تكون مناسبة وجيدة من حيث التخطيط والتنفيذ والكشف والتسجيل.

نقرس. **Gouty.**

القيمة الاسترشادية: **Guideline value.**

مقياس كمى (تركيز أو عدد ما) لأحد المكونات بالوسط البيئى والذى يؤكد على ضرورة سلامة ونقاوة الهواء والماء أو الغذاء بالقدر الذى لا ينتج عنه خطر أو ضرر معنوى للمتعرض لأى من هذه المكونات.

خنـــزير غينيا. **Guinea-pig.**

وجود الدم فى البول. **Haematuria.**

ديلزة الدم: **Haemodialysis.**

استخدام الكُلى الصناعية لإزالة المركبات السامة من الدم عن طريق تمريره من خلال أنبوبة ذات غشاء شبه منفذ والأنبوبة تكون موضوعة فى محلول ديلزة يسمح بالحفاظ على المكونات الكيميائية الطبيعية للدم بينما يسمح بخروج المواد السامة من الدم.

Haemoglobinuria. وجود الهيموجلوبين الحر فى البول.

Haemolysin. المادة التى تسبب ضرراً لأغشية كرات الدم الحمراء مما ينتج عنه انسياب الهيموجلوبين منها.

Haemolysis. انحلال كرات الدم:

انسياب الهيموجلوبين من كرات الدم الحمراء وظهوره فى البلازما.

Haemosiderin. حديد الدم.

Half-life ($t_{1/2}$). نصف العمر:

الوقت اللازم للمادة لكى ينخفض تركيزها إلى النصف.

Hazard. الضرر:

عبارة عن التأثير المعاكس الذى يحدث للإنسان أو الكائن الحى أو البيئة فى ظروف معينة نتيجة التعرض أو استخدام مادة ما لها القدرة على إحداث ذلك التأثير.

Hazard assessment. تقييم الضرر:

إجراء عملية تقدير للعوامل المتحكمة فى إظهار التأثيرات الضارة والتى تتمثل فى العلاقات ما بين الجرعة-التأثير والجرعة-الاستجابة وكذلك فى الاختلافات الموجودة بين حساسية الهدف البيولوجى وبين ميكانيكية التسمم.

Hazard evaluation. تقدير الضرر:

يقصد به إثبات وتوضيح العلاقة الوصفية والكمية بين الضرر والمنفعة بما فى ذلك معنوية الضرر مقابل المنفعة.

Hazard identification. تحديد / تعريف الضرر:

تحديد المواد المسببة لإحداث التأثيرات المعاكسة وعلاقة ذلك بتعداد الكائنات المستهدفة وظروف التعرض مع الأخذ فى الاعتبار بيانات سمية تلك المواد خاصة فيما يتعلق بالمعلومات الخاصة بتأثيرها على صحة الإنسان والكائنات الحية الأخرى والبيئة التى يعيشون فيها.

Headache. صداع.

Healing. **التئام.**

Health Advisory (HA or LHA). **قيمة المشورة الصحية:**

الدليل غير المؤكد الموضوع بواسطة وكالة حماية البيئة من أجل تقييم مدى تأثير ملوث ما على الصحة نتيجة وجوده فى ماء الشرب وذلك حينما لا تتوفر معلومات عن أقصى مستويات لهذا الملوث. كذلك، فقد يتم استخدام ذلك الدليل فى وضع قيم تركيزات ذلك الملوث التى يمكن تناولها يومياً من خلال مياه الشرب دون التأثير على الصحة.

Health surveillance. **المراقبة الصحية:**

الفحص الطبى بشكل دورى على العاملين الذين يتعرضون لمواد ما بهدف حماية صحتهم ومن ثم منع الأمراض التى تتعلق بطبيعة المهنة التى يقومون بها.

Hematocrit (HCT). **راسب دموى (هيماتوكريت):**

ترسيب المحتويات الخلوية الموجودة بالدم.

Hematoma. **ورم دموى.**

Hematoxin. **توكسين دموى.**

Hemolysin. **مادة تسبب انحلال الدم.**

Hemorrhage. **نزف – ينـــزف.**

Hemotoxicity. **التسمم الدموى:**

يقصد به التأثير السام على مكونات الدم أو خصائصه مثل التغير فى الهيموجلوبين ودرجة الحموضة أو البروتين أو البلازما.

Henry's Law Constant. **ثابت قانون هنرى:**

عبارة عن مقياس يتم استخدامه فى تقييم مسالك أو طرق التعرض لمادة ما عن طريق الهواء. وعموماً، فإنه يتم حساب قيم ذلك الثابت (H) من خلال القيم الخاصة بدرجة ذوبان المادة وضغطها البخارى و وزنها الجزيئى وذلك من المعادلة التالية:

ثابت قانون هنرى (مول/م^3) = الضغط البخارى x الوزن الجزيئى / الذوبان فى الماء (جرام/م^3).

Hepatic. **كَبدى:** يختص بالكبد.

التهاب كبدى. **Hepatitis.**

ورم خبيث فى الكبد. **Hepatoma.**

تضخم بالكبد. **Hepatomegaly.**

سام للكبد: المواد السامة لخلايا الكبد. **Hepatotoxic.**

مبيد حشائش. **Herbicide.**

علم المرض النسيجى: **Histopathology.**

العلم المهتم بالدراسة الميكروسكوبية للتركيب الخلوى والنسيجى نتيجة الإصابة بمرض ما بهدف إظهار التغيرات المعاكسة وغير الطبيعية على النواحى التركيبية لتلك الأنسجة والخلايا.

الاتزان: **Homeostasis.**

المحافظة على العناصر الداخلية بالكائن الحى فى حالة ثبات من حيث درجة تركيزها ومن ثم تستطيع القيام بوظائفها.

الجرعة المكافئة للإنسان: **Human equivalent dose.**

عبارة ن الجرعة من المادة التى إذا تم إعطاؤها للإنسان، فإنها تُحدث تأثيراً مساوياً لما أحدثته فى الحيوان التجريبى.

التحلل المائى. **Hydrolysis.**

مُحب للماء. **Hydrophilic.**

كاره للماء. **Hydrophobic.**

استسقاء الصدر. **Hydrothorax.**

علم الصحة: كل ما يختص بالصحة والحفاظ عليها. **Hygiene.**

بادئة معناها **زائد أو أعلى أو فرط.** **Hyper-**

تزايد كمية الدم فى أى جزء من الجسم. **Hyperaemia.**

الملحقات

Hyperbilirubinaemia. زيادة تركيز البيليريوبين فى الدم.

Hypercalcaemia. زيادة تركيز الكالسيوم بالدم.

Hyperglycaemia. زيادة تركيز الجلوكوز بالدم.

Hyperkalaemia. زيادة تركيز البوتاسيوم بالدم.

Hyperkeratosis. فرط التقرن (نمو الأنسجة القرنية).

Hypernatraemia. زيادة تركيز الصوديوم بالدم.

Hyperplasia. فرط الاستنساج:

تضاعف غير طبيعى أو زيادة عدد الخلايا الطبيعية فى النسيج أو العضو.

Hyperreflexia. شدة ردود الفعل الانعكاسية.

Hypertension. ارتفاع ضغط الدم.

Hypertension. ارتفاع ضغط الدم.

Hypertrophy. تضخم:

زيادة نمو النسيج أو العضو من خلال زيادة الحجم وليس زيادة عدد الخلايا المكونة له.

Hypo- بادئة معناها **أقل أو أدنى أو نقص.**

Hypocalcaemia. نقص تركيز الكالسيوم عن الحد الطبيعى فى الدم.

Hypokalaemia. نقص تركيز البوتاسيوم عن الحد الطبيعى فى الدم.

Hyponatraemia نقص تركيز الصوديوم عن الحد الطبيعى فى الدم.

Hypotension. انخفاض ضغط الدم.

Hypovolaemic. الانخفاض غير الطبيعى فى حجم السائل (البلازما) الموجودة بالدورة الدموية بالجسم.

Hypoxaemia. نقص الأكسجين فى الدم.

Hypoxia. نقص الأكسجين.

اللفائفى. Ileum.

المناعة. Immunity.

الجلوبيولين المناعى: Immunoglobulin.

عائلة من الجليكوبروتينات قريبة الصلة ببعضها ولها القدرة على أن تعمل كأجسام مضادة وتوجد فى البلازما والسوائل النسيجية. وعموماً، فإن الجلوبيولين المناعى من النوع (E) هو مصدر الأجسام المضادة فى العديد من تفاعلات شدة الحساسية.

التسمم المناعى: Immunotoxicity.

الظروف التى من خلالها تتسبب مادة كيميائية ما فى إحداث تغيرات فى تركيب أو وظيفة الجهاز المناعى.

اندفاع. Impulsive.

شوائب. Impurities.

خارج الجسم الحى: *In vitro.*

الدراسة التى يتم إجراؤها فى المعمل ولكن خارج جسم الكائن الحى (فى أنبونة اختبار على سبيل المثال) وقد تشمل الدراسة عضو ما أو نسيج أو خلية أو أنظمة كيميائية حيوية ولكن خارج الجسم.

دراسات خارج جسم الكائن الحى: *In vitro* studies.

وهى الدراسات التى يتم إجراؤها من أجل دراسة التأثيرات التى تُحدثها المواد المختبرة على الأنسجة أو الخلايا أو العضيات الخلوية التى يتم عزلها من الكائن الحى.

فى الجسم الحى. *In vivo.*

دراسات داخل الجسم الحى: *In vivo* studies

الدراسات التى تجرى لمعرفة التأثيرات التى تحدثها المواد ولكن فى داخل جسم الكائن الحى.

عدم القدرة على تحديد الرؤية. Inability to focus.

عدم تناسق. Incoordination

الحث: Induction.

يقصد به زيادة نشاط أحد أو بعض النظم الإنزيمية الخاصة بالتحولات الحيوية التي تحدث على المادة الغريبة التي يتعرض لها الكائن الحي.

السمية عن طريق الاستنشاق. **Inhalation Toxicity.**

عديم الأذى. **Innocuous.**

تلقيح–تطعيم. **Inoculation.**

مبيد حشرى. **Insecticide.**

أرق. **Insomnia.**

المأخوذ أو التناول: **Intake.**

عبارة عن كمية المادة المستنشقة أو المبلوعة أو الممتصة عن طريق الجلد خلال فترة زمنية معينة.

انتفاضات عضلية متقطعة. **Intermittent muscle twitching.**

الحقن في الغشاء البريتوني: **Intraperitoneal (I.P.).**

عبارة عن وسيلة من خلالها يتم حقن المادة إلى داخل التجويف البريتوني الذى يشتمل على منطقة البطن والحوض والتي تحتوى على الأعضاء الداخلية الكبيرة.

إدخال الأنبوبة: **Intubation.**

يقصد بها عملية إدخال أنبوبة من الفم مروراً بالمرىء وحتى المعدة وذلك من أجل سهولة ودقة وضمان وصول عملية التجريع الفمى للمادة المختبرة في الحيوان التجريبي.

انتكاس. **Involution.**

الحدقة–القزحية. **Iris.**

تشعيع. **Irradiation.**

غير عكسى : **Irreversible.**

ويقصد به التأثير الذى قد تُحدثه بعض المبيدات وذلك على هيئة تغيرات غير عكسية أى أنها تغيرات ثابتة وغير قابلة للشفاء.

Irritable. **قابل للتنبه (الإثارة).**

Irritant. **مهيج:**
المادة التى تسبب التهابات للجلد أو الأغشية المخاطية أو لأى نسيج آخر سواءً بعد الاحتكاك الفورى أو المتكرر بتلك المادة.

Ischaemia. **الإسكيمية:**
فقر دم موضعى ناشئ عن عقبات تعترض تدفق الدم فى الشرايين. بمعنى آخر، نقصان موضعى فى إمداد الدم ومن ثم الأكسجين لأحد الأعضاء أو الأنسجة ما يؤدى إلى حدوث تقلص للأوعية الدموية وانسدادها.

Itai-itai disease. **مرض إيتاى — إيتاى:**
حالة من الإعياء لوحظت على الكثير من الأفراد باليابان نتيجة تناولهم للأرز الملوث بالكادميوم، وفى تلك الحالات المرضية ظهرت الأضرار على الكُلى والمفاصل العظمية والذى ينتج عنه آلام شديدة (كلمة Itai فى اللغة اليابانية تعنى كلمة ألم).

Jaundice. **مرض الصُفار أو اليرقان:**
حالة مرضية من أهم خصائصها ترسب صبغة العصارة الصفراوية بالجلد والأغشية المخاطية بما فى ذلك باطن الجفن (الملتحمة) مما يؤدى إلى تلون جسم المريض باللون الأصفر.

Lacrimation. **التدميع.**

Lacrimator. **مُسيل للدموع:**
المادة المهيجة للعين وتسبب إنتاج وزيادة إفراز الدموع.

Larvicide. **مبيد لليرقات**

Lassitude. **تراخ.**

Latency. **الفترة الزمنية التى تمر منذ التعرض الأول للمادة وحتى ظهور التأثير السام الذى تُحدثه.**

Latent period. **الفترة الفاصلة بين التنبيه والاستجابة:**
يقصد بها الفترة الزمنية المنقضية ما بين التعرض للمادة السامة وبين ما تُحدثه من تأثيرات على هيئة أعراض مرضية. أيضاً، نعرف هذه الفترة على أنها الفترة الزمنية بين حدوث المرض وبين اكتشافه.

غَسيل: **Lavage.**

يقصد به غسيل التجويف الداخلى للأعضاء مثل غسيل المعدة أو غسيل الأمعاء.

مُلَين للأمعاء: المادة المسببة لتفريغ محتويات الأمعاء. **Laxative.**

ت ق ٥٠ **LC_{50}**

التركيز من المادة اللازم لقتل ٥٠ % من الكائنات المختبرة. وعادة ما يتم التعبير عنه بالجزء فى المليون [Part Per Million, (ppm)].

ج ق ٥٠ **LD_{50}**

الجرعة من المادة اللازمة لقتل ٥٠ % من الكائنات المختبرة. وعادة ما يتم التعبير عنها بوزن المادة منسوباً لوحدة وزن الجسم (مليجرام/كجم). أيضاً، فإن تلك القيمة (LD_{50}) يتم تقديرها بعد تعريض الحيوانات للمادة عن طريق الفم (Oral LD_{50}) أو عن طريق الجلد (Dermal LD_{50}) أو عن طريق الاستنشاق (Inhalation LD_{50}).

الغسيل أو الارتشاح: **Leaching.**

يقصد به حركة المبيد أو أى مادة إلى اتجاه سفلى بالتربة وذلك كنتيجة لحركة الماء مما ينتج عنه تلويث للماء الأرضى.

ورم عضلى. **Leiomyoma.**

أذى / ضرر. **Lesion.**

الجرة النصفية القاتلة (ج ق ٥٠). **Lethal Dose 50 (LD_{50}).**

بلادة. نسيان. كسل. **Lethargy.**

لوكيميا (مرض ابيضاض الدم). **Leukemia.**

نقص كرات الدم البيضاء. **Leukopenia.**

دراسة السمية مدى الحياة. **Life-span Toxicity Study.**

دراسة السمية خلال فترة الحياة. **Lifetime Toxicity Study.**

ورم دهنى. **Lipoma.**

ليبوسوم: **Liposomes.**

يقصد به القطيرات الدهنية الموجودة على الشبكة الإندوبلازمية بخلايا الكبد الدهنى. أيضاً، يقصد بها قطيرات الدهن متناهية الصغر والتى يتم تصنيعها بهدف استخدامها لعمل معلقات ثابتة مع الوسط المائى كما تستخدم من أجل عمل مستحضرات من الأدوية لتسهيل وصولها لأماكن فعلها بالجسم.

حجم البطن. **Litter size**

تليف الكبد. **Liver Cirrhosis**

اختبار الهياج الموضعى. **Local Irritation Test**

اختبار السمية على المدى الطويل. **Long-term Toxicity test**

فقدان للوعى. **Loss of Consciousness**

المستوى الذى يظهر عنده أقل تأثير معاكس يمكن ملاحظته: **Lowest observed adverse effect level (LOAEL).**

أقل تركيز أو كمية من المادة يتم تقديره تجريبياً والذى يسبب تغييراً معاكساً على الكائن الحى بشكل متميز عن كائنات تجربة المقارنة والتى تنتمى لنفس السلالة والنوع والظروف التجريبية وذلك سواءً كان ذلك التغير مورفولوجياً، أو وظيفياً أو من حيث النمو أو فترة حياة الكائن الحى المستهدف فى التجربة.

مستوى أقل تأثير ملحوظ: **Lowest observed effect level (LOEL).**

أقل تركيز أو كمية من المادة يتم تقديره تجريبياً والذى يسبب أى تغيير على الكائن الحى بشكل متميز عن كائنات تجربة المقارنة والتى تنتمى لنفس السلالة والنوع والظروف التجريبية وذلك سواءً كان ذلك التغير مورفولوجياً، أو وظيفياً أو من حيث النمو أو فترة حياة الكائن الحى المستهدف فى التجربة.

Lumbar. قطنى.

Lutein cell. خلية الجسم الأصفر.

Luteinization. خروج البويضة من الغلاف.

Lymphangioma. ورم وعائى ليمفاوى.

Lymphnode. عقدة ليمفاوية.

Lymphocyte. خلية لنفاوية:

خلية حيوانية تتفاعل مع المادة الغريبة أو الكائن الغريب وتبدأ فى إحداث استجابة مناعية ضد أى منهما. وعموماً، فهناك نوعان من الخلايا اللنفاوية، هما النوع (B) والنوع (T).

Lymphoma. الورم اللنفاوى.

Macrophage. أحد أنواع الخلايا الملتهمة أميبية الشكل (قطرها ١٠-٢٠ مم) والتى تتواجد فى الأنسجة المحتوية على أجزاء ملتهبة حيث تلعب دوراً هاماً فى دفاع الكائن العائل

الملحقات

Malaise. التوعكك:

إحساس غير واضح نتيجته عدم الشعور بالارتياح الجسدى.

Malformation. تشوه.

Malignancy. ورم خبيث.

Malignancy. الخباثة (ورم خبيث):

تعداد من الخلايا تنمو بشكل غير متحكم فيه وتميل لأن تجتاح أنسجة أخرى لإلحاق الضرر بها.

Malignant tumor. ورم سرطانى.

Malignant. خبيث:

(١) ورم يميل إلى أن يكون فى حالة أسوأ مما كان عليه مؤدياً للموت إذا لم يتم علاجه.

(٢) فى حالة السرطان، فإن الخلايا تنمو بشكل غير متحكم فيه وتميل لأن تجتاح أنسجة أخرى لإلحاق الضرر بها.

هامش التعرض أو هامش الأمان: **Margin of exposure (MOE), Margin of safety (MOS).**

عبارة عن النسبة بين المستوى من الجرعات التى لا تسبب تأثيراً معاكساً ملحوظاً (NOAEL) وبين الجرعة أو التركيز المحسوب الذى تم التعرض له.

أقصى تركيز مسموح به: **Maximum allowable concentration (MAC).**

عبارة عن قيمة تشريعية أو تنظيمية يتحدد من خلالها التركيز من المادة التى إذا تم استنشاقها يومياً (فى حالة العاملين لفترة ٨ ساعات يومياً بمعدل ٤٠ ساعة/أسبوع أو فى حالة الأفراد العاديين لفترة ٢٤ ساعة) لا تظهر نتيجتها أية أضرار سواءً على مدار الحياة أو حتى على مدار الأجيال المتعاقبة.

أقصى مستوى مُلوث: **Maximum contaminant level (MCL).**

أعلى كمية من المادة الملوثة تسمح وكالة حماية البيئة بوجودها فى الماء. أيضاً قد يستخدم التعبير ماء الشرب القياسى (drinking water standard).

أقصى حد للتعرض: **Maximum exposure limit (MEL).**

عبارة عن حد التعرض المهنى الذى يتم تشريعه بالمملكة المتحدة تبعاً لنظام تشريعات إدارة المواد الضارة بالصحة والتى تم تأسيسها عام ١٩٨٨ وذلك على أساس أنه أقصى تركيز للمادة فى الهواء والتى قد يتعرض لها الموظفون أو العاملين تحت أية ظروف أثناء تأديتهم لأعمالهم.

أقصى جرعة يومية مسموح بها: **Maximum permissible daily dose.**

عبارة عن أقصى جرعة يومية من المادة التى يتم نفاذها إلى جسم الإنسان أثناء حياته والتى لا ينتج عنها أية أمراض أو أضرار صحية يمكن اكتشافها بواسطة الطرق البحثية المتاحة وكذلك التى لا تُحدث تأثيراً معاكساً على الأجيال المستقبلية للكائن الحى.

Maximum Permissible Intake (MPI). **أقصى تناول مسموح به:**

عبارة عن مقياس تم تحديده بواسطة وكالة حماية البيئة وعادة ما يعبر عنه بالملجم/يوم منسوبة إلى الشخص ذى وزن ٦٠ كجم. وعموماً، فإن ذلك المقياس يستخدم لتقدير المستوى من متبقيات المبيد المسموح بتواجدها على المحاصيل حتى تكون صالحة للاستهلاك الآدمى.

Maximum Safety Level. **أقصى حد أمان.**

Maximum tolerable concentration (MTC). **أقصى تركيز يمكن تحمله:**

عبارة عن أعلى تركيز من المادة بالبيئة المحيطة والتى لا ينتج عنها موت للكائنات المختبرة.

Maximum Tolerated Dose (MTD). **أقصى جرعة يمكن تحملها:**

أكبر جرعة من المادة لا ينتج عنها تغير أو تأثير ضار على صحة الحيوان التجريبى.

Maximum tolerated dose (MTD). **أقصى جرعة يمكن تحملها:**

أعلى جرعة من المادة التى يتم استخدامها فى اختبارات السمية المزمنة والتى يتم حسابها على أساس ما تم إجراؤه من دراسة تحت مزمنة. وعموماً، فإنه من المفروض أن تلك الجرعة لا تُحدث (أ) تسمم ظاهرى واضح مثل موت للخلايا أو فشل فى وظيفة الأعضاء، أو (ب) لا تُظهر التسمم بالدرجة التى تؤثر على طول فترة الحياة للحيوانات المختبرة أو (جـ) أن لا تسبب فى نقصان معدل الزيادة فى الوزن بنسبة ١٠ % أو أكثر بالمقارنة بحيوانات تجربة المقارنة.

Maximum Tolerated Level. **أقصى جرعة يمكن تحملها.**

Median Knock-down Time (KT_{50}). **نصف الوقت اللازم لحدوث الصرع.**

Median Tolerance Limit. **نصف الحد المسموح به.**

تخلف عقلى. **Mental retardation.**

الأيض التنشيطى: **Metabolic activation.**

عملية التحول الحيوى للمادة والتى ينتج عنها مشتقات أكثر سمية.

نصف العمر الأيضى: **Metabolic half-life (half-time)**

الوقت المطلوب لنصف كمية المادة لكى يتم تحويلها (أيضياً) بالجسم إلى نواتج أيضية أو أن يتم إزالتها.

الأيض (التمثيل): **Metabolism.**

يقصد به الحاصل الإجمالى للعمليات الكيميائية والطبيعية الحادثة بالكائن الحى. وبمعنى أدق، فهو عبارة عن التغيرات الكيميائية-الطبيعية التى تحدث للمادة بداخل جسم الكائن الحى. تلك العمليات تشمل امتصاص المادة وتوزيعها بالجسم والتغيرات الحيوية التى تحدث بها وكذلك إزالتها سواءً كان ذلك للمادة الأصلية أو لنواتجها الأيضية.

الناتج الأيضى: **Metabolite.**

أى ناتج وسطى أو منتج نهائى يتم إنتاجه من عمليات الأيض التى تتم بداخل الجسم على مادة ما.

حمى الأدخنة المعدنية: **Metal fume fever.**

يقصد بها الأعراض المرضية الناتجة عن استنشاق الأدخنة المعدنية. ومن أهم خصائص تلك الأعراض هو إرتفاع حرارة الجسم وحدوث قشعريرة وذلك بعد مرور ٤ إلى ١٢ ساعة من التعرض لأبخرة الزنك أو أى من المعادن الأخرى. وعادة ما يتم الشفاء فى خلال ٢٤ ساعة.

الميتالوثيونين: **Metallothionein.**

بروتين منخفض الوزن الجزيئى موجود بسيتوبلازم الخلية ويتميز بارتفاع محتواه من الحمض الأمينى السيستيئين ليصل إلى ما يقرب من ٣٠ %. ومن أهم خصائص ذلك البروتين هو عدم احتوائه على الأحماض الأمينية الأروماتية أو الهيستيدين. ونظراً لمحتواه العالى من المجاميع الكبريتية الخاصة بالحمض الأمينى سيستيئين، فإن ذلك يجعله ذا جاذبية شديدة للعديد من المعادن مثل الكادميوم والرصاص والزئبق والزنك، حيث يرتبط بأى

من هذه المعادن وتتكون معقدات ومن ثم تقل سمية هذه المعادن.

الانبثاث: **Metastasis.**

يقصد بذلك (١). حركة البكتريا أو خلايا الجسم، خاصة الخلايا السرطانية من أحد الأماكن إلى مكان آخر بالجسم مما ينتج عنه تغير فى مكان المرض أو أعراضه من مكان إلى آخر بالجسم.

(٢). نمو للكائنات الدقيقة الممرضة أو للخلايا غير الطبيعية فى أماكن بعيدة عن أماكن نشأهما بالجسم.

فرط الهيموجلوبين المؤكسد: **Methaemoglobinaemia.**

يقصد بذلك وجود الهيموجلوبين المؤكسد بمستوى أكبر من القيمة الطبيعية.

الميثيموجلوبين: **Methemoglobin.**

أحد أشكال الهيموجلوبين والتى فيها يتأكسد أيون الحديدوز (Fe^{2+}) الخاص بالهيموجلوبين إلى حالة الحديديك (Fe^{3+}) والذى يتبعه أن تكون تلك الصورة من الهيموجلوبين غير قادرة على حمل الأكسجين.

إدخال مجموعة ميثيل. **Methylation.**

حالة من وجود الألبيومين فى البول بصورة مزمنة وبتركيز أعلى قليلاً من المستوى الطبيعى. **Microalbuminuria.**

الميكروسومات: **Microsomes.**

تعرف بأنها الجزء من الشبكة الإندوبلازمية الخشنة الذى يتم ترسيبه نتيجة عمليات الطرد المركزى على سرعة (105.000 xg) لمكونات النسيج بعد هرسه وذلك بعد إزالة الأنوية والميتوكوندريا.

مرض ميناماتا: **Minamata disease.**

مرض عصبى ينتج عن تناول سمك ملوث بالميثيل زئبق.

المعدنة: **Mineralization.**

التحول الكامل للمواد الطبيعية إلى مشتقات غير عضوية.

أقل تركيز يُحدث تثبيطاً. **Minimum Inhibitory Concentration (MIC).**

أقل تركيز مميت: **Minimum lethal concentration (LC_{min}).**

أقل تركيز من المادة السامة الذى يستطيع قتل الكائنات الحية المختبرة تحت ظروف محددة.

أقل جرعة مميتة: **Minimum lethal dose (MLD) (LD_{min}).**

أقل كمية من المادة التي بدخولها لجسم يمكن أن تسبب الموت للكائنات الحية المختبرة.

أقل مستوى سام. **Minimum Toxic Level.**

انخفاض حجم إنسان العين. **Miosis.**

النمذجة. **Modeling.**

مصطلح يقصد به استخدام المعادلات الرياضية من أجل توقع و محاكاة لما يمكن حدوثه من وقائع وعمليات على المستوى البيولوجى.

مبيدات الرخويات. **Molluscicide**

الاستكشاف أو التقصى: **Monitoring.**

ويقصد بها قياس تركيزات المواد فى المكونات البيئية أو الإنسان أو أية أنسجة بيولوجية أخرى.

مونوأوكسيجينيز: **Monooxygenase.**

عبارة عن أحد الإنزيمات المتمركزة فى الشبكة الإندوبلازمية وكذلك بالتحضيرات الميكروسومية، ومن ضمن وظائفه هو تحفيز التفاعلات بين المركب العضوى وجزىء الأكسجين والتي من خلالها تدخل ذرة الأكسجين إلى المركب العضوى بينما ذرة أخرى يتم إختزالها إلى جزىء ماء. أيضاً، فإن ذلك الإنزيم يشترك فى أيض العديد من المركبات الغريبة مما ينتج عن ذلك نواتج أقل سمية كما قد تكون أكثر سمية عن المركب الأصلى. إضافة إلى ذلك، فهو إنزيم يقوم بتحفيز تفاعلات الأيض من الدرجة الأولى.

المَرَضية: **Morbidity.**

عبارة عن أى انحراف عن الحالة الطبيعية سواءً كان ذلك على المستوى الفسيولوجى أو النفسى. بمعنى أدق، عبارة عن حدوث المرض أو الاعتلال للكائن أو حتى وجوده فى ظروف مَرَضية.

محتضر (الاحتضار). **Moribund.**

شلل حركي. **Motoric Paralysis.**

الدراسة متعددة الأجيال: **Multigeneration study.**

عبارة عن أحد اختبارات السمية التي من خلالها يتم تعريض من ٢ إلى ٣ أجيال من الكائن للمادة السامة المراد تقييمها. أيضاً، قد يكون الاختبار من خلال تعريض جيل واحد فقط للمادة بينما يتم تقييم التأثيرات على الأجيال المتتابعة.

ضعف عضلي. **Muscular weakness.**

مادة مُطَفِّرة: **Mutagen.**

أي مادة تسبب تغيراً وراثياً ثابتاً في الخلية غير الذي يحدث أثناء العمليات الوراثية الطبيعية.

مادة محدثة للطفرات: **Mutagen.**

أي مادة يمكنها إحداث تغيرات وراثية (طفرات) في المادة الوراثية للخلية مما ينتج عنها تغيرات أو فقدان للجينات أو الكروموسومات.

ظاهرة إحداث الطفرات: **Mutagenicity.**

قدرة المادة على إحداث تغيرات في المادة الوراثية بشكل يمكن الكشف عنه والتي يمكن أن تنتقل إلى ذرية الأفراد المتأثرين نتيجة حدوث طفرات في ما لديهم من خلايا جنسية.

طفرة وراثية: **Mutation.**

يقصد بها أي تغير ثابت نسبياً يطرأ على المادة الوراثية بسبب بعض المواد السامة وما تحدثه من تغيرات على أحد الجينات أو على أحد الكروموسومات وما يطرأ عليه من تغيرات وظيفية أو إعادة ترتيب أو زيادة أو فقدان لأحد أجزائه والتي يمكن مشاهدتها ميكروسكوبياً. وعموماً، فإن الطفرات قد تكون في الخلايا الجرثومية (التناسلية) والتي يتم توريثها بالأجيال المتتالية أو قد تكون على الخلايا الجسدية والتي تنتقل إلى الخلايا الأخرى الناتجة من انقسامها.

الوهن العضلي. **Myasthenia.**

سموم فطرية: **Mycotoxins.**

مجموعة تشمل أكثر من ١٠٠ نوع من المواد السامة التي تقوم بإنتاجها العديد من الفطريات التي تتواجد في الأغذية والسلع الغذائية.

Mydriasis

تمدد حدقة العين: عبارة عن التمدد الزائد فى حدقة العين.

Myelosuppression.

انخفاض نشاط النخاع العظمى:

حالة مرضية تقلل من نشاط النخاع العظمى مما يؤدى إلى انخفاض تركز الصفائح الدموية وكرات الدم الحمراء وخلايا الدم البيضاء فى الدم.

Myocardium

عضلة القلب.

Myoma

ورم فى نسيج عضلى.

Myositis

التهاب عضلى.

Nambulism

سير أثناء النوم.

National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH).

المعهد القومى للصحة والأمان المهنى:

أحد المعاهد المسئولة عن وضع الحدود المسموح بتعرض العمال لها أثناء قيامهم بأعمالهم.

Natriuretic.

المادة التى تزيد من معدل إخراج أيون الصوديوم فى البول.

Nausea.

غثيان — دوار.

Necropsy.

تشريح الجثة:

يقصد به فحص الجثة بعد الوفاة. ومصطلح (Necropsy) يقصد به تشريح جثة الحيوان بينما (autopsy) يقصد به تشريح جثة الإنسان.

Necrosis.

موت تنكرزى (النكرزة):

يقصد به موت مساحة متكتلة من الأنسجة والتى تكون محاطة بأنسجة حية وسليمة.

Nematicide.

مبيد نيماتودى: مبيد له صفة التخصص لمكافحة النيماتودا.

حديث الولادة: **Neonate.**

يقصد بذلك الفترة الزمنية من حياة المولود وبالتحديد من خلال الأربعة أسابيع الأولى من ولادته. بعض العلماء قاموا بتحديد تلك الفترة على أنها أول سبعة أيام.

نشوء الورم الخبيث: **Neoplas/ ia, -m.**

تكوين غير طبيعى للنسيج على شكل ورم أو حدوث نمو للخلايا بمعدل أسرع من الطبيعى.

ورم. **Neoplasm.**

تصلب الأنسجة الكلوية **Nephorsclerosis.**

التهاب كُلوى: **Nephritis.**

التهاب فى الكُلى يؤدى إلى فشل كلوى عادة ما يكون مصاحباً بظهور البروتين و/أو الهيموجلوبين فى البول مع حدوث الاستسقاء وارتفاع فى الضغط.

مادة سامة للخلايا الكُلوية. **Nephrotoxic.**

عصبى: كل ما هو متعلق بعصب ما أو بالأعصاب. **Neural.**

ورم عصبى. **Neuroblastoma.**

مكان التقاء العصب بالعضلة. **Neuromuscular junction.**

سُم عصبى عضلى. **Neuromuscular poison.**

الخلية العصبية: **Neuron (e).**

الوحدة البنائية والوظيفية والمورفولوجية للجهاز العصبى المركزى والمحيطى.

المرض العصبى: **Neuropathy.**

أى مرض يصيب الجهاز العصبى المركزى أو المحيطى.

سمية عصبية: **Neurotoxicity.**

قدرة المادة على إحداث تأثير معاكس على الجهاز العصبى سواءً كان ذلك التأثير على الجهاز العصبى المركزى أو المحيطى.

توكسين الأعصاب. **Neurotoxin.**

كابوس. **Nightmares**

مستوى عدم التأثير: **No effect level (NEL).**

أقصى جرعة من المادة التي لا ينتج عنها أية تغيرات يمكن كشفها تحت ظروف التعرض. وحالياً، فإن ذلك المصطلح قد تم استبداله بمصطلح آخر وهو [مستوى عدم ملاحظة التأثير المعاكس (NOAEL)] أو مستوى عدم ملاحظة التأثير (NOEL).

مستوى عدم إحداث التأثير الممرض. **No ill-effect Level**

مستوى عدم ملاحظة تأثير معاكس: **No observed adverse effect level (NOAEL).**

يقصد به أعلى تركيز أو كمية من المادة (تم تقديره من التجارب) الذي لا ينتج عنه أية تغيرات معاكسة يمكن كشفها أو ملاحظتها سواءً كانت تلك التغيرات مورفولوجية أو وظيفية أو على معدل نمو أو فترة حياة الكائن الحي بالشكل الذي يمكن تمييزه عن كائنات تجربة المقارنة والتي تتبع نفس نوع وسلالة الكائنات التي تم تعريضها للمادة المختبرة.

مستوى عدم ملاحظة تأثير: **NO observed effect level (NOEL).**

يقصد به أعلى تركيز أو كمية من المادة (تم تقديره من التجارب) الذي لا ينتج عنه أية تغيرات سواءً كانت مورفولوجية أو وظيفية أو على معدل نمو أو فترة حياة الكائن الحي بالشكل الذي يمكن تمييزه عن كائنات تجربة المقارنة والتي تتبع نفس نوع وسلالة الكائنات التي تم تعريضها للمادة المختبرة. وقد تم استخدام المصطلح (NOEL) بدلاً من المختصر (NEL) الدال على (مستوى عدم التأثير). وعموماً، فإن التمييز بينهم كان على أساس احتمالية ظهور أي تأثير. بمعنى آخر، فإن المصطلح [No Effect Level (NEL)] كان

المقصود به أنه عند جرعة معينة لا يوجد تأثير على الإطلاق بينما فى الواقع، فقد يوجد تأثير ولكن لم يمكن الكشف عنه لعديد من الأسباب. لذلك، كان المصطلح (NOEL) أكثر قبولاً حيث يستدل منه على أن التأثير قد يكون غير ملحوظ تحت ظروف الاختبار .

Numbness. فقدان للحس.

Nystagmus. تذبذب مقلة العين – الرأرأة.

Obstructive. انسداد.

Occult Blood. دم مستتر.

Occupational exposure. التعرض المهنى.

Occupational exposure limit (OEL). حد التعرض المهنى:

القيم (التركيزات) من المواد المسموح التعرض لها والتى لا يجب تجاوزها حيث إنها تم تحديدها وتنظيمها بواسطة التشريعات الحكومية.

Occupational hygiene. الصحة المهنية:

يقصد بها عمليات تحديد وتقييم والتحكم فى جميع العوامل الفيزيوكيميائية والبيولوجية الموجودة فى مكان العمل والتى يمكنها أن تؤثر على صحة العاملين فى ذلك المكان.

Occupational poisoning. التسمم المهنى.

Octanol-water partition coefficient (P_{ow}, K_{ow}). معامل التوزيع بين الأوكتانول والماء:

قياس درجة ميل ذوبان المادة فى الدهون من خلال تقدير توازن توزيعها فيما بين الأوكتانول والماء.

بصرى: متعلق بالعين والإبصار. **Ocular.**

الاستسقاء: **Oedema.**

وجود كميات كبيرة من سوائل الجسم بصورة غير طبيعية بالمساحات بين الخلوية لأنسجة الجسم.

غير مقبول الطعم. **Off-flalvor.**

قلة البول: **Oliguria.**

إخراج كمية قليلة من البول بالنسبة لكمية السوائل التي يتم تناولها.

الجين المسرطن: **Oncogene.**

جين وراثى يسبب تحول الخلية إلى حالة من الانقسام السريع لتجعلها بعد ذلك خلايا مسرطنة. ومنشأ هذه الجينات عبارة عن جينات أخرى تسمى جينات ما قبل المسرطنة (proto-oncogenes) والتى تتواجد فى الخلايا الطبيعية ولكن حدث بها تغير كان السبب فى تحويلها إلى جينات مسرطنة.

إنتاج أو إحداث الأورام. **Oncogenesis.**

ظاهرة إحداث أورام: **Oncogenicity.**

مقياس من خلاله يمكن الكشف عن مقدرة المادة على إحداث أورام سواءً كانت حميدة أو خبيثة.

بداية المرض. **Onset of Disease.**

عملية تكوين البويضات. **Oogenesis.**

متعلق بالعين. **Ophthalmic.**

التهاب عصب البصر. **Optic neuritis.**

السمية عن طريق الفم. **Oral Toxicity.**

النسبة بين وزن العضو والجسم. **Organ-body weight ratio.**

عُضَى: **Organelle.**

تركيب دقيق أو مكون مستقل فى الخلية له وظيفة متخصصة. فعلى سبيل المثال، الليسوسوم، جهاز جولجى، الميتوكوندريا، فإن كلاً منهم يُطلق عليه اسم عُضى والجمع يُطلق عليهم اسم عُضيات.

تكوين الأعضاء: **Organogenesis.**

الفترة الزمنية أثناء النمو الجنينى والتى من خلالها قد تم تكوين جميع الأعضاء الرئيسية. فى أثناء تلك الفترة، يكون الجنين أكثر حساسية للعوامل التى قد تتداخل مع نموه.

عظمى: كل ما يختص بالعظم. **Osteo-**

النمو غير الطبيعى للعظم. **Osteodystrophy.**

تكوين العظم أو نموه. **Osteogenesis.**

ورم عظمى. **Osteoma.**

لين العظام. **Osteomalacia.**

التهاب فى العظم. **Osteomyelitis.**

الفعل الإبادى كمبيد للبيض. **Ovicidal Action.**

مبيد للبيض. **Ovicide.**

خفقان القلب بسرعة. **Palpitation.**

التهاب البنكرياس. **Pancreatitis.**

بثرات متحوصلة. **Papulovesicular.**

التنميل: إحساس بالوخز أو بالتخدير. **Paraesthesia.**

شلل. **Paralysis.**

التعرض شبه المهنى: **Para-occupational exposure.**

تعرض عائلات العاملين لما يتعرض له العاملون أنفسهم من خلال ما يتعلق بالملابس من غبار ومواد عالقة صلبة أو مساحيق تستنشقها أفراد العائلة.

Parasecretion. فرط الإفراز.

Parathesia. إحساس بالتنميل.

Parenteral dosage. تجريع غير فمى:

أى مسلك أو طريق لإدخال المواد إلى داخل جسم الكائن الحى غير الجهاز الهضمى. ومن أمثلة تلك المسالك، الحقن تحت الجلد، الحقن فى الوريد أو الحقن فى العضل.

Parkinson. شلل رعاش.

Per os (p.o.). عن طريق الفم.

Per se. بذاته — جوهرياً.

Percutaneous. **جلدى:** من خلال الجلد بعد تطبيق المادة عليه.

Periosteum. غشاء يكسو العظام.

Peripheral Nervous System. الجهاز العصبى الطرفى.

Peritoneal Cavity. التجويف البريتونى.

Peritoneum. البريتون.

Peritonitis. التهاب البريتون.

Permissible exposure limit (PEL). حد التعرض المسموح به:

عبارة عن متوسط قيمة التركيز من المادة التى يتم التعرض لها والتى لا يجب تجاوزها خلال فترة زمنية معينة وهى الثمانية ساعات يومياً الخاصين بنوباتجية العمل أو ما يعادل ٤٠ ساعة أسبوعياً.

Permissible Level. الحد المسموح به.

بيرأوكسيسوم: Peroxisome.

أحد العُضيات الخلوية وهو شبيه بالليسوسوم ولكنه يتميز باحتوائه على إنزيم الكاتاليز [catalase (EC 1.11.1.6)] والبيرأوكسيديز [peroxidase (EC 1.11.1.7)] وغيرها من إنزيمات الأكسدة.

إفراز العرق. Perspiration.

آفة: Pest.

يقصد بها الكائن الحى الذى يسبب أضراراً للإنسان وممتلكاته. تلك الأضرار ينتج عنها نقص فى كل من قيمة وكمية مقومات ومتعلقات حياة الإنسان بالدرجة التى يتبعها حدوث تأثيرات معاكسة على صحة الإنسان ومقومات حياته. وللآفات أنواع عديدة منها الحشائش والحشرات والفطريات والقوارض والبكتريا الممرضة والنيماتودا والطيور والرخويات والحلم والقراد والفيروسات وغيرها.

مبيد الآفة: Pesticide.

أى مادة أو خليط من المواد يتم استخدامها بهدف قتل أو منع أو إبعاد الآفة لتقليل الضرر الناتج عنها وتشمل كذلك منظمات النمو النباتية ومسببات الجفاف ومسقطات الأوراق ونظراً لتعدد أنواع الآفات، لذلك، فهناك أقسام عديدة من مبيدات الآفات، كل قسم حسب نوع الآفة المرغوب مكافحتها وذلك كالآتى: مبيد أكاروسى (Acaricide) - مبيد للطحالب (algaecide) -مواد جاذبة سواءً للحشرات أو الطيور أو اللافقاريات (attractant) - مبيد للطيور (avicide)- مبيد بكتيرى (bactericide)- مسقطات أوراق (defoliants) — مسبب جفاف (desiccant) — مبيد فطرى (fungicide) — منظم نمو (growth regulator) — مبيد حشائش (herbicide) — مبيد حشرى (insecticide) — مبيد الحَلَم (miticide) — مبيد قواقع (molluscicide)- مبيد نيماتودا (nematicide) — مبيد أسماك (piscicide) — مبيد فقاريات (predacide) — مواد طاردة للحشرات أو الطيور أو الفقاريات (repellents) — مبيد قوارض (rodenticide) — مبيد أشجار (silvicide) — مبيد للفطريات الغروية (slimicide) — معقمات للحشرات (sterilants) — مانعات تغذية (antifeedants).

متبقيات (مخلفات) المبيدات: **Pesticide residues.**

أى مبيد أو خليط من المبيدات تتواجد فى غذاء الإنسان أو فى الحيوان أو فى البيئة وذلك بعد إستخدام المبيدات ويشمل ذلك المصطلح مشتقات المبيدات أو نواتجها الأيضية أو نواتج هدمها أو شوائب كانت تحتوى عليها خاصة إذا كانت ذات تأثيرات سامة.

البلعمة: **Phagocytosis.**

عملية التهام وهضم الكائنات الحية الدقيقة والخلايا الأخرى والجزيئات الغريبة بواسطة الخلايا الملتهمة.

الحركية الدوائية: **Pharmacokinetics.**

يقصد بها السلوك الديناميكى والحركى للمادة الكيميائية بداخل الأنظمة البيولوجية، ويشمل ذلك عمليات الامتصاص والتوزيع والأيض الحيوى والإخراج.

التهاب فى البلعوم. **Pharyngitis.**

تفاعل التحول الحيوى من الدرجة الأولى: **Phase 1 reaction (of biotransformation).**

يقصد به التغيرات الإنزيمية التى تطرأ على المادة فى داخل جسم الكائن الحى وذلك مثل تفاعلات الأكسدة والاختزال والتحلل المائى وغيرها من التفاعلات التى يتم تحفيزها بالإنزيمات الموجودة بسيتوبلازم الخلايا أو الشبكة الإندوبلازمية أو بأى عُضيات خلوية أخرى.

تفاعل التحول الحيوى من الدرجة الثانية: **Phase 2 reaction (of biotransformation).**

يقصد به ارتباط المادة أو أحد نواتجها الأيضية الناتجة من تفاعل الدرجة الأولى وذلك بأحد الجزيئات الحيوية داخلية المنشأ مثل الجلوتاثيون وهو الأمر الذى يطلق عليه اسم اقتران (Conjugation) مما يكون نتيجته تحول المادة إلى مادة أخرى أكثر ذوباناً فى الماء ومن ثم يمكن إخراجها من الجسم سواءً عن طريق البول أو البراز.

تفاعل التحول الحيوى من الدرجة الثالثة: **Phase 3 reaction (of biotransformation).**

عبارة عن عملية أيض إضافية وذلك لنواتج الأيض التي سبق اقترانها والتي نتجت من تفاعل الدرجة الثانية والتي قد يكون نتيجة ذلك التفاعل من الدرجة الثالثة هو إنتاج مشتقات سامة.

النمط الظاهرى. **Phenotype.**

التهيج الضوئى: **Photoirritation.**

التهابات فى الجلد بسبب تعرضه للضوء فى وجود المادة الضارة وذلك نتيجة لتكوين نواتج أيضية لهذه المادة فى الجلد بفعل التحلل الضوئى للمادة.

المؤكسد ضوئياً: **Photo-oxidant.**

المادة القادرة على إحداث أكسدة عند تعرضها للضوء عند طول موجى معين.

الحساسية من الضوء: **Photosensitization.**

تفاعل حساسية راجع إلى ناتج أيضى للمادة قد تم تكوينه بفعل الضوء.

السمية الضوئية: **Phototoxicity.**

التأثيرات المعاكسة الناتجة عن التعرض للطاقة الضوئية خاصة تلك التى تحدث فى الجلد.

سام للنبات. **Phytotoxic.**

هزل المواشى بسبب نقص بعض المعادن. **Pining.**

المرض الوردى. **Pink disease.**

مبيد للسمك. **Piscicide.**

انحلال البلازما. **Plasmolysis.**

التسمم البلاتينى. **Platinosis.**

التسمم المزمن بالرصاص. **Plumbism.**

الغُبارية: **Pneumoconiosis.**

تليف رئوى نتيجة لاستنشاق الأتربة والغبار الناتج من المواد العضوية أو غير العضوية لفترات زمنية طويلة. تلك الحالة المرضية تختلف تسميتها تبعاً للمادة المستنشقة. على سبيل المثال، غبارية من مساحيق الفحم (anthracosis)، غبارية من مساحيق الإسبستوس (asbestosis)، غبارية من أتربة القطن byssinosis) (، غبارية من مساحيق الحديد (Siderosis)، غبارية من

الملحقات

مساحيق السيليكا (silicosis) وغبارية من مساحيق القصدير (stannosis).

Pneumonitis.
التهاب رئوى.

Po.
مختصر لمعنى لكل فم أو بالفم.

Poison.
سُم :
المادة التى بامتصاصها ودخولها إلى داخل جسم الكائن الحى فإنها تُحدث أضراراً صحية به مما قد يؤدى إلى قتله.

Poisoning.
تسمم: الظروف المرضية التى يُحدثها السم.

Pollutant.
مادة ملوثة:
أى مادة صلبة أو سائلة أو غازية أو ناتج أيضى صلب أو سائل أو غازى غير مرغوب فى وجودها ولكن تتواجد فى الوسط البيئى الصلب أو السائل أو الغازى وذلك بتركيز له القدرة على إحداث تأثيرات معاكسة وأضرار معنوية فى الكائنات الحية أو فى المكونات البيئية على المدى القصير أو الطويل. ولذلك، فإن وجود هذه المادة الملوثة (pollutant) فى الوسط البيئى يُطلق عليه تلوث (pollution).

Polycythemia.
احمرار الدم (زيادة عدد كرات الدم الحمراء).

Polyuria.
زيادة إنتاج وإخراج البول.

Posology.
علم دراسة الجرعة.
وعلاقتها بالعوامل الفسيولوجية التى قد تؤثر على مستوى الاستجابة وذلك كما هو الحال من تأثير عمر الكائن الذى يتم تعريضه لجرعة ما.

Potency.
فعالية / كفاءة:
تعبير عن درجة النشاط للمادة بالمقارنة بالقيم المرجعية أو القياسية.

Potentiation.
زيادة الفعل السام:
قدرة المادة على زيادة التأثير السام الذى تُحدثه مادة أخرى.

Potentiation. التنشيط.

Practical Residue Limit. حد المتبقيات العملى.

Prenatal. قبل الولادة.

Probit. البروبيت:

يقصد بها وحدات الاحتمال وهى عبارة عن رقم (٥) الذى تم إضافته لقيم الانحراف المعيارى لنتائج التوزيع الطبيعى المستنتجة من دراسة الجرعة-الاستجابة. وقد تم إضافة تلك القيمة بهدف إزالة القيم السالبة ومن ثم تحويلها إلى قيم موجبة مما ترتب عليه إمكانية رسم العلاقة بين وحدات البروبيت مقابل لوغاريتم التركيز أو الجرعات مما يكون نتيجته الحصول على خط مستقيم منحدر يكون ممثلاً لاستجابة الكائنات الحية التى تم تعريضها للتركيزات أو الجرعات مجال الإختبار ومن ثم أمكن استنتاج العديد من قيم السمية مثل (LC_{50}) أو (LD_{50}) من ذلك الخط بطريقة بيانية.

Procarcinogen. مادة مسرطنة أولية:

المادة التى يجب أن تتحول أيضياً إلى ناتج أيضى حتى يمكنها أن تُحدث ورماً خبيثاً.

Proctitis. التهاب المستقيم.

Proteinuria. إخراج كميات زائدة من البروتين فى البول.

Provisional Acceptable Daily Intake (PADI). المسموح (مؤقتاً) بتناوله يومياً:

أقصى جرعة من المادة التى من المتوقع أن تكون غير مسببة لخطورة على الإنسان إذا ما تم تناولها خلال فترة زمنية من حياته. تلك الجرعة يتم وضعها بواسطة وكالة حماية البيئة.

Pulmonary. رئوى.

Puls. نبض.

مادة ملينة / دواء مسهل. **Purgative.**

متقيح. **Purulent.**

قيح (صديد). **Pus.**

التهاب الكلية وحوضها. **Pyelonephritis.**

ارتفاع درجة حرارة الإنسان أو الثدييات أعلى من الطبيعي. **Pyrexia.**

العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية: **Quantitative structure activity relationship (QSAR).**

عبارة عن العلاقة الكمية التى تربط ما بين الخصائص الفيزيوكيميائية للمادة وخصائص تركيبها الجزيئى وبين خصائصها البيولوجية بما فى ذلك سميتها.

مرض السعار (الكَلَب): **Rabies.**

وهو مرض فيروسى ينشأ عن انتقال فيروس الريبيز من حيوان مصاب إلى الإنسان من خلال العض.

طفح جلدى. **Rash.**

فاصل إعادة الدخول: **Reentry interval**

يقصد به القانون الفيدرالى الذى ينص على الفترة الزمنية الفاصلة بين تطبيق بعض المبيدات الضارة على المحاصيل وبين السماح بدخول العاملين لحقول هذه المحاصيل بدون الملابس الواقية.

التركيز المرجعي: **Reference concentration.**

مصطلح يستخدم لاستنتاج تركيز المادة فى الهواء (معبراً عنه بالمليجرام/م^{٣}) الذى يتم تعرض الأفراد له بما فى ذلك الأفراد الحساسة وذلك بدون حدوث أية تأثيرات ضارة على مدار حياة هؤلاء الأفراد.

الجرعة المرجعية: **Reference dose.**

مصطلح يستخدم لاستنتاج الكمية (الجرعة) من المادة التى يتم تعرض الأفراد لها يومياً بما فى ذلك الأفراد الحساسة وذلك بدون حدوث أية تأثيرات ضارة على مدار حياة هؤلاء الأفراد.

المادة المرجعية: **Reference material.**

عبارة عن المادة التى تتميز ببعض الخصائص التى تجعلها كافية لأن تستخدم لمعايرة جهاز ما أو لمعايرة وتقييم طريقة تقدير معينة أو لتقدير قيم تركيزات مجهولة لمواد لها نفس التركيب الكيميائى.

قوس انعكاسى. **Reflex arc.**

متعلق بالكُلى. **Renal.**

قشرة الكلية. **Renal cortex.**

التأثيرات التناسلية: **Reproductive effects.**

يقصد بها التغيرات التى تُحدثها المادة على الجهاز التناسلى. تلك التأثيرات قد تشمل حدوث طفرات، تشوهات، تأثير على مستوى الخصوبة، موت الجنين، إعاقة للنمو، فشل وظيفى أو تأخر نضج أو موت الذرية الناتجة.

علم السمية الخاص بالتناسل: **Reproductive Toxicology.**

هو الفرع من علم السموم الذى يختص بدراسة التأثيرات المعاكسة للمواد على الجنين (أثناء مراحل تكوينه الأولية أو الأخيرة أو بعد الولادة وكذلك على الجهاز التناسلى للثدييات البالغة وأيضاً على الأجهزة الهرمونية العصبية).

المتبقى أو المُخَلّف: **Residue.**

يقصد به الكمية من مبيد الآفة أو نواتج تدهوره أو نواتجه الأيضية التى تظل موجودة على أو فى التربة أو النبات أو أنسجة الحيوان أو على الكائن بأكمله أو على الأسطح المعاملة.

الجهاز التنفسى والقلب وعائى. **Respiratory and cardiovascular system.**

استجابة: **Response.**

عبارة عن محصلة تفاعل جسم الكائن الحى أو جزء منه (أحد أعضائه) لمنبه أو إثارة ما.

مبيدات ذات استخدام مقيد أو محدود: **Restricted Use Pesticide (RUP).**

يقصد بذلك أن هناك بعض المبيدات التى قامت وكالة حماية البيئة بوضع قيود على شرائها واستخدامها بل وضرورة وجود شهادة لمن يقوم بتطبيقها. تلك القيود تم وضعها

على هذه النوعية من المبيدات بسبب كونها شديدة الضرر على القائمين بتطبيقها أو على عامة الأفراد أو على البيئة بسبب كونها شديدة السمية.

Retina. شبكية.

Rhabdomyoma. **ورم العضلة المخططة.**

Rhinitis. **التهاب فى الأنف.**

Rhinorrhea. **سيولة المخاط الأنفى.**

Ribs. ضلوع.

Risk acceptance. **تقبل المخاطرة:.**

يقصد بذلك القرار الذى يتم اتخاذه تجاه مادة ما بما يفيد أن التعرض لهذه المادة أو أى شيء يؤدى إلى التعرض لها يكون تعرضاً منخفضاً أو قليلاً بالدرجة التى يمكن تحملها وذلك مقابل الفوائد المصاحبة للتعرض لها

Risk assessment. **تقييم الخطر:**

يقصد به عملية التقدير الوصفى والكمى للخطر الحادث على الصحة والبيئة نتيجة التعرض لمادة ملوثة سواءً كانت طبيعية أو كيميائية.

Risk assessment. **تقييم المخاطرة:**

عبارة عن التحديد والتعريف والتقدير الكمى للمخاطرة الناتجة من ظهور مادة ما أو استخدامها مع الأخذ فى الاعتبار التأثيرات الضارة المحتمل حدوثها على أفراد العشيرة أو المجتمع المستخدم لهذه المادة بشتى الوسائل والطرق الممكنة. وفيما يتعلق بالتقدير الكمى النموذجى المعبر عن المخاطرة، فإن ذلك يتطلب تحديد العلاقة بين الجرعة والتأثير وكذلك بين الجرعة والاستجابة فى الأفراد والمجاميع.

Risk evaluation. **تقدير المخاطرة:**

إثبات العلاقة الوصفية والكمية التى تربط ما بين المخاطر والفوائد بما فى ذلك الإجراءات اللازمة لتقدير معنوية الأضرار التى تم تحديدها والمخاطر التى أحدثتها وذلك على الكائنات الحية أو الأفراد الذين تأثروا بتلك المخاطر.

Risk. **مخاطرة:**

احتمالية حدوث ضرر وكذلك تكرار ظهوره نتيجة التعرض لمادة ما فى ظروف معينة.

Rodenticide.	**مبيد قوارض.**
Safety agriculture use.	**الاستخدام الزراعى الآمن.**
Safety evaluation.	**تقييم الأمان.**
Safety factor.	**عامل الأمان.**
Safety margin.	**حد الأمان.**
Salivation.	**إفراز اللعاب.**
Sarcoma.	**ورم خبيث ينشأ فى النسيج الضام.**
Saturnism.	**تسمم بالرصاص.**
Scab.	**جرب الماشية.**
Sclerosis.	**تصلب الأنسجة.**
Screening.	**غربلة:**

من مفهوم علم السمية، فإن الغربلة عبارة عن تطبيق مجموعة من الإجراءات المتخصصة التى يتم اتباعها على مجموعة من المركبات لمعرفة خصائصها من حيث سميتها وللوصول إلى إثبات العلاقة ما بين الجرعة والتأثير وكذلك ما بين الجرعة والاستجابة.

Selective herbicide. **مبيد حشائش اختيارى:**

مبيد حشائش يستطيع القضاء على نوع معين أو عدة أنواع من الحشائش غير المرغوبة دون التأثير على النباتات المرغوب الحفاظ عليها وذلك من خلال العديد من الميكانيكيات مثل الاختلافات الشكلية وفسيولوجية بين النباتات واختلاف ميعاد التطبيق، اختيار الجرعة و نوع المستحضر واختلاف الفعل السام وغير ذلك من عوامل عديدة تتحكم فى اختيارية مبيد الحشائش فيما بين النباتات.

Short-Term Exposure Limit (STEL). **حدود التعرض قصير المدى:**

يقصد به أقصى تركيز متاح يمكن التعرض له خلال ١٥ دقيقة ولأربع مرات لكل يوم دون حدوث تأثير معاكس. بمعنى آخر، المستوى من المبيد الذى قد يتعرض له الإنسان بصفة مستمرة لمدة ١٥ دقيقة بدون حدوث تأثير معاكس.

Short-term toxicity test. **اختبار السمية على المدى القصير.**

Signal word. **الإشارة بالكلمة:**

عبارة عن كلمة تدل على ثلاثة احتمالات من درجة خطورة المبيد بحيث تكون ظاهرة بخط واضح وعريض على عبوة المبيد والتى تدل على مستوى السمية الحادة التى قد يسببها المبيد. تلك الكلمة إما أن تكون خطراً (DANGER) ومعناها خطير أى أن المبيد شديد السمية — أو كلمة تحذير (WARNING) وتعنى أن المبيد متوسط السمية أو كلمة تنبيه (CAUTION) ومعناها أن المبيد قليل السمية.

Sito- **بادئة تختص بالطعام.**

Sitotoxin. **سُم طعامى.**

Sitotoxism. **تسمم من الطعام.**

Skin Irritation. **هياج الجلد.**

Somatic. **جسدى.**

Splenitis. **التهاب الطحال.**

Sputum. **بصاق.**

Standard Deviation. **الانحراف القياسى.**

Starvation. **تجويع.**

Sterility. **عُقم.**

Sterilization. **عملية التعقيم.**

Sternum. **القص (عظم الصدر).**

Subacute effect. **التأثير تحت الحاد:**

عبارة عن التغيرات البيولوجية الناتجة من التعرض المستمر والمتكرر للمادة أثناء ٢١ يوماً.

Subacute. **تحت حاد:**

مصطلح يستخدم لوصف طبيعة إعطاء أو التعرض لجرعات بشكل متكرر عادة ما تكون خلال ٢١ يوماً و لا يزيد عن ذلك.

Sub-acute toxicity. **سمية تحت حادة.**

Subchronic (semichronic). **تحت مزمن (شبه مزمن):**

الملحقات

مصطلح متعلق بتكرار التعرض للجرعة من المادة المختبرة لفترة زمنية عادة ما تمثل قيمة ١٠ % من حياة الكائن الحى.

التأثير تحت المزمن: **Subchronic effect.**

يقصد به التغير البيولوجى الناتج من التعرض المستمر والمتكرر للجرعات المختبرة من المادة طوال ثلاثة أشهر (٩٠ يوماً).

تسمم تحت مزمن: **Subchronic toxicity.**

عبارة عن درجة من التسمم تقع فيما بين التسمم الحاد والمزمن. وعموماً، فإن دراسة السمية تحت المزمنة تشمل إعطاء الجرعة بصورة متكررة للحيوان التجريبى لفترة حوالى ١٠ % من حياته (٩٠ يوماً فى حالة القوارض).

تحت الجلد. **Subcutaneous.**

تركيز تحت مميت. **Sublethal concentration.**

فترة الرضاعة. **Suckling period.**

دواء مُعَرِّق: دواء به مادة تسبب إفراز العرق. **Sudorific.**

انتفاخ. **Swelling.**

التشابك: **Synapse.**

اتصال وظيفى بين خليتين عصبيتين حيث من خلال ذلك التشابك يتم نقل النبضة العصبية من خلية عصبية إلى أخرى.

التنشيط: **Synergism.**

عبارة عن تفاعل مادتين أو أكثر مما يكون نتيجته الحصول على تأثير أكبر من مجموع تأثيرات تلك المواد كل على حدة.

التأثير التنشيطى: **Synergistic effect.**

عبارة عن تأثير بيولوجى يتبع التعرض لمادتين أو أكثر، وذلك التأثير يكون أكبر من حاصل جمع التأثيرات التى تُحدثها هذه المواد بشكل منفرد.

الفعل الجهازى. **Systemic action.**

التأثير الجهازى: **Systemic effect.**

ظهور توابع تأثير المادة فى مكان بعيد عن مكان دخولها للجسم وهذا يتطلب أن يتم امتصاص وتوزيع للمادة فى الجسم.

مبيد حشرى جهازى: **Systemic insecticide**

عبارة عن قدرة المبيد لأن يتم امتصاصه بواسطة النبات (من المجموع الخضرى أو المجموع الجذرى) ليصل إلى العصارة النباتية أو بواسطة الحيوان ليصل إلى تيار الدم بدون إحداث ضرر للنبات أو الحيوان مما يكون نتيجته القدرة على إحداث تسمم للآفة الحشرية التى تتغذى على عصارة النبات أو دم الحيوان.

بادئة معناها **سريع:** **Tachy-**

المعنى الدقيق لكلمة سريع وذلك مثل سرعة ضربات القلب (**Tachycardia**).

سرعة ضربات القلب. **Tachycardia.**

سرعة التنفس. **Tachypnoea.**

هدف (بيولوجى): **Target (biological).**

أى كائن، عضو، نسيج، خلية أو مكونات خلوية تكون موضع لفعل مادة ملوثة أو مادة كيميائية أو طبيعية أو بيولوجية.

الحد اليومى المسموح بتناوله بصفة مؤقتة. **Temporary acceptable daily intake.**

إحساس بالتبول. **Tenesmus.**

كمية التناول اليومى الممكن تجاهلها. **Tentative negligible daily intake.**

مادة مسببة للتشوه: **Teratogen.**

مادة إذا تم إعطاؤها للأم، فإنها تُحدث تشوهات فى النسل الناتج. أى أنها المادة القادرة على إحداث تشوهات تركيبية لأعضاء الأجنة والتى تتواجد حين الولادة أو تظهر بعد ذلك بفترة قصيرة.

مادة مُحدثة للتشوهات الخلقية. **Teratogenic.**

ظاهرة إحداث التشوهات: **Teratogenicity.**

قدرة المادة على إحداث تشوهات غير عكسية فى المواليد أو فشل وظيفى أو تشريحى كنتيجة لتأثر الجنين أثناء نموه وتطوره بهذه المادة.

ضمور خصوى (ضمور فى الخصيات). **Testicular atrophy.**

الحد الحرج: **Threshold.**

يقصد به في مجال السمية، أقل جرعة من المادة التي تستطيع إحداث تأثير متخصص ملحوظ يمكن قياسه.

قيمة الحد الحرج: **Threshold limit value (TLV).**

يقصد بها أعلى تركيز من المادة الكيميائية المسموح بتواجده في الهواء المحيط بالعاملين بمنطقة ما والذين يتعرضون لذلك الهواء لعدة أعوام (بمعدل ٨ ساعات يومياً أو ٤٠ ساعة/أسبوع) بدون حدوث تأثيرات سلبية على الصحة. ويتم التعبير عن ذلك التركيز بالمليجرام/م٣.

منحنى العلاقة بين الموت والوقت. **Time mortality curve.**

طنين الأذن. **Tinnitus.**

زراعة أنسجة. **Tissue Culture.**

الخلية اللنفاوية: **T-lymphocyte.**

خلية حيوانية لها مستقبلات على سطحها ومن خلال تلك المستقبلات، فإنه يتم الارتباط بين هذه الخلايا وبين المواد الغريبة أو بالكائنات الحية الغريبة عن الجسم ومن ثم تبدأ الاستجابة المناعية.

التحمل **Tolerance.**

تشنجات توترية وارتجاجية. **Tonic and clonic convulsion.**

توتر. **Tonus.**

سام: **Toxic.**

قدرة المادة على إحداث ضرر للكائنات الحية كنتيجة للتفاعلات بين هذه المواد وبين أهدافها البيولوجية بهذه الكائنات.

جرعة سامة: **Toxic dose.**

الكمية من المادة التي تُحدث تسمماً بدون أن تكون المحصلة النهائية هي الموت.

مادة سامة: **Toxicant.**

المادة التي تستطيع أن تُحدث تأثيرات معاكسة سواءً على النواحي التركيبية أو الوظيفية الموجودة في نظام بيولوجي ما.

السمية: **Toxicity.**

هى القدرة على إحداث الضرر للكائن الحى على هيئة تأثيرات معاكسة وذلك اعتماداً على كمية المادة المعطاة أو التى يتم امتصاصها وعلى حسب الطريقة التى دخلت بها المادة (بالاستنشاق أو بالهضم أو بالمعاملة السطحية أو بالحقن) وتوزيعها فى وقت محدد وإن كانت جرعة واحدة أو جرعات متكررة، فإنها كلها من العوامل التى يتحدد عليها نوع وشدة الضرر وكذلك الوقت اللازم لظهوره كما أن ذلك يعتمد أيضاً على نوع الكائن المتأثر بالمادة المعطاة وغيرها من الظروف المحيطة.

اختبار السمية: **Toxicity test.**

عبارة عن الدراسة التجريبية للتأثيرات المعاكسة الناتجة من تعرض الكائن الحى للمادة المختبرة أثناء فترة زمنية محددة وتحت ظروف متحكم فيها.

ديناميكية (دينامية) التسمم: **Toxicodynamics.**

يقصد بها عملية تفاعل المادة ذات الفعل السام مع الأماكن المستهدفة فى الكائن الحى وما يتبع ذلك من توابع كيميائية حيوية وفسيولوجية تؤدى فى النهاية إلى ظهور التأثيرات المعاكسة.

حركيات التسمم: **Toxicokinetics.**

يقصد بها دراسة كميات وتركيزات المادة السامة التى تم امتصاصها بالجسم وما تبع ذلك من تحولات حيوية مختلفة قد تعرضت لها بداخل الجسم سواءً كان ذلك للمادة الأصلية أو لنواتجها الأيضية بما فى ذلك من عمليات التوزيع فى الأنسجة والإزالة من الجسم.

سُم (توكسين): **Toxin.**

مادة سامة ولكنها طبيعية المنشأ يتم إنتاجها بواسطة كائن حى مثل بعض الميكروبات أو بعض الحيوانات أو بعض النباتات أو بعض الفطريات.

علم السموم الطبيعية: **Toxinology.**

أحد أفرع علم السمية الذى يهتم بدراسة النواحى الكيميائية والكيميائية الحيوية والصيدلانية والسمية للسموم طبيعية المنشأ.

تحول. **Transformation.**

ارتعاشات. **Tremor.**

الورم: **Tumour.**

يقصد به أى انتفاخ أو تورم أو نمو غير طبيعى للنسيج الذى يتكون من كتلة من الخلايا غير الطبيعية التى نتجت من خلايا نامية بمعدلات زائدة. وعموماً، فإن الأورام قد تكون حميدة أو خبيثة.

قرحة. **Ulcer.**

المسبب النهائى للسرطان. **Ultimate carcinogen.**

بولينية الدم. **Uremia.**

تبول. **Urination.**

تقلص/انقباض الأوعية: **Vasoconstriction.**

انخفاض فى قطر الأوعية الدموية مما يؤدى إلى انخفاض فى معدل سريان الدم.

توسع الأوعية: **Vasodilatation.**

حدوث زيادة فى قطر الأوعية الدموية مما يؤدى إلى زيادة معدل سريان الدم.

جهاز عصبى لا إرادى. **Vegetative nervous system.**

سُم: **Venom.**

مادة سامة ذات منشأ حيوانى والتى غالباً ما يستخدمها الحيوان كوسيلة للدفاع عن نفسه أو كوسيلة للافتراس.

دوار / دوخة. **Vertigo.**

قيئ. **Vomiting.**

تصفير أثناء التنفس. **Wheezing.**

مادة غريبة: **Xenobiotic.**

يقصد بها أى مادة لا تكون أحد مكونات الكائن الحى. أيضاً يمكن تعريفها على أنها المركبات التى من صنع الإنسان خاصة عندما تكون ذات طبيعة تركيب كيميائى غريب بالنسبة للكائن الحى.

الجزء الرابع

قائمة بأهم المعلومات الخاصة ببعض المبيدات من حيث نوع المبيد وتخصصه وأسمائه التجارية المختلفة وقيم دلائل التعرض له وكذلك مقدرته على إحداث السرطان والتى أقرتها المنظمات الدولية مثل (EPA) و (WHO).

[بالنسبة للقدرة على إحداث السرطان للإنسان،

فإن البيانات المُشار إليها مأخوذة عن (EPA, 2002)].

2,4-D

A chlorinated phenoxy compound, act as a systemic herbicide.
TRADE NAMES: Weedtrine-II, Aqua-Kleen, Barrage, Plantgard, Lawn-Keep, Planotox and Malerbane.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rats): 1 mg/kg.
ADI: 0.3 mg/kg (WHO).
MCL: 0.07 mg/l.
HA: 70 μg/l (lifetime).
TLV-TWA: 10 mg/m^3.
TLV STEL: 20 mg/m^3.
Dangerous Exposure: 500 mg/m^3 (OSHA/NIOSH).
RfD: 0.01 mg/kg/day.
LEL: 5 mg/kg/day (rat).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group D – Not Classifiable as to Human Carcinogenicity.

2,4-DB

A selective systemic herbicide in the phenoxy family.
TRADE NAMES: Butoxone, Butyrac, Embutone, Embutox and Venceweed.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 3 mg/kg/day.
ADI: 0.01 mg/kg/day (provisional).
HA: Not available.
Rfd: Not available.
TLV: Not available.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

4-AMINOPYRIDINE

4-AP is an extremely poisonous bird poison, or avicide.
TRADE NAMES: Avitrol, Amino-4-Pyridine.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 200 ppm (dogs); 3 ppm (rats).
ADI: 0.0015 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group D – Not Classifiable as to Human Carcinogenicity.

ABAMECTIN

An Insecticidal or anthelmintic compound derived from the soil bacterium *Streptomyces avermitilis*
TRADE NAMES: Avermectin B1 and MK-936, Affirm, Agri-Mek, Avid, Dynamec, Vertimec and Zephyr.
EXPOSURE GUIDELINES: No occupational exposure limits have been established for abamectin by OSHA, NIOSH or ACGIH.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

ACEPHATE

An organophosphate foliar spray insecticide
TRADE NAMES: Orthene, Asataf, Pillarthene, Kitron, Aimthane, Ortran, Ortho 12420, Ortril, Chrevron RE 12420, and Orthene 755.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: Until 1987, the temporary acceptable daily intake (ADI) for man was 0.005 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

ACETOCHLOR

A herbicide used for control of most annual grasses and certain broadleaf weeds and yellow nutsedge.
TRADE NAMES: Acenit, Guardian, Harness, Relay, Sacemid, Surpass, Top-Hand, Trophy and Winner.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 2.0 mg/kg/day.
RfD: 0.02 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

ACIFLUORFEN

A contact diphenolic ether herbicide used to control broadleaf weeds and grasses ***TRADE NAMES***: Carbofuorfen, RH-6201 (sodium acifluorfen), and Tackle.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 1.25 mg/kg/day.
ADI: 0.0125 mg/kg/day.
DWEL: 0.427 mg/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

ALACHLOR

An aniline herbicide used to control annual grasses and certain broadleaf weeds.

TRADE NAMES: Lasso, Lariat, and Crop Star. It also mixes well with other herbicides such as Bullet, Freedom, and Rasta and in mixed formulations with atrazine, glyphosate, trifluralin and imazaquin

الملحقات

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL (dog): 1 mg/kg/day, based on an increase in iron stores
ADI: 0.0025 mg/kg. (EPA). **DWEL:** 0.4 mg/l. **TLV-TWA**: 5 mg/m^3.
LEL (dog): 3 mg/kg/day.
RfD: 0.01 mg/kg/day.
MCL: 0.002 mg/l.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Dose-dependent: High doses, likely to be carcinogenic to human, Low doses Not likely to be carcinogenic to humans.

ALDICARB

A carbamate, insecticide, nematicide and acaricide.
TRADE NAME: Temik.
EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL (Rat): 0.10 mg/kg/day (ppm).
HA: 0.001 mg/l, (ppm) lifetime
ADI: 0.003 mg/kg (ppm) (EPA)
-- 0.005 mg.kg (ppm) (WHO)
RfD: 0.00125mg/kg/day (Based on an ADI of 0.003 mg/kg).
LEL: 0.025 mg/kg (human)
DWEL: 0.004 mg/l
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

ALDRIN and DIELDRIN

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Both of them are Belongs to Group B2 – Probable Human Carcinogen.

ALLETHRIN

A synthetic pyrethroid duplicate of a component of pyrethrum (a botanical insecticide extracted from chrysanthemum flowers).

***TRADE NAMES*:** Alleviate, Pynamin. d-trans allethrin: D-Trans Conc. 90%, bioallethrin, MGK 264 and Esbiothrin.

EXPOSURE GUIDELINES:

No occupational exposure limits have been established for allethrin by OSHA, NIOSH or ACGIH.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

ALUMINUM PHOSPHIDE

An inorganic phosphide used to control insects and rodents in a variety of settings.

***TRADE NAMES*:** Fastphos, Fumitoxin, Gastoxin, Max- Kill, Phosfume, Phostoxin and Weevilcide. Al-phos, Celphide, Celphine, Celphos, Detia-Gas-Ex, and Quick Tox.

***EXPOSURE GUIDELINES*:**

RfD: 0.004 mg/kg/day.

PEL/TLV: For phosphine 0.42 mg/meters cubed (0.3 ppm).

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

AMETRYN

A herbicide (a member of the Triazine chemical family).

TRADE NAMES: Evik, Ametryne, Ametrex, Gesapax (1), G34162, Trinatox-D (a combination with 2,4-D), Crisazina-Crisatrina Kombi (a combination with atrazine) and Doruplant, Mebatryne, and Amephyt.

EXPOSURE GUIDELINES:

HA: 0.06 mg/l (lifetime); 8.6 mg/l (child).

DWEL: 0.3 mg/l.

LOEL: 100mg/kg/day.

NOAEL: 10 mg/kg/day.

RfD: 0.0086 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

AMITRAZ

A triazapentadiene compound, a member of the amidine chemical family. It is an insecticide and acaricide.

TRADE NAMES: Azdieno, Acarac, Amitraze, Baam, Edrizan, Mitac, Maitac, Triatox, Triatix, Vapcozin Taktic, Triazid, Topline, Tudy, Ectodex, Garial, Danicut, Ovidrex, Acadrex, Bumetran, and Ovasyn.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.003 mg/kg (human).

NOEL: 0.25 mg/kg/day (dog) and
3 mg/kg/day (rat).

RfD: 0.0025 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C –Possible Human Carcinogen.

AMITROLE

A nonselective systemic triazole herbicide.

TRADE NAMES: Amerol, Amino Triazole, Amitrol, Amizine, Amizol, Azolan, Azole, Cytrol, Diurol, and Weedazol.

الملحقات

EXPOSURE GUIDELINES:

0.2 mg/m^3 OSHA TWA.
0.2 mg/m^3 ACGIH TWA.
0.2 mg/m^3 NIOSH Recommended TWA
0.2 mg/m^3 DFG MAK TWA (total dust).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

AMMONIUM SULFAMATE

A herbicide used to control many types of woody plants, trees, herbaceous perennials, and annual broadleaf weeds and grasses.

TRADE NAMES: Amicide, Amidosulfate, Ammate, Amcide, Fyran 206k, Ikurin, Sulfamate.

EXPOSURE GUIDELINES:

5 mg/m^3 OSHA TWA (respirable fraction)
10 mg/m^3 OSHA TWA (total dust)
10 mg/m^3 ACGIH TWA
5 mg/m^3 NIOSH Recommended TWA (respirable fraction)
10 mg/m3 NIOSH Recommended TWA (total dust).

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

ATRAZINE

A selective triazine herbicide.

TRADE NAMES: G-30027, Aatrex, Aktikon, Alazine, Atred, Atranex, Atrataf, Atratol, Azinotox, Crisazina, Farmco Atrazine, Gesaprim, Giffex 4L, Malermais, Primatol, Simazat, Zeaphos.

EXPOSURE GUIDELINES:
5 mg/m^3 OSHA TWA
5 mg/m^3 ACGIH TWA
5 mg/m^3 NIOSH recommended TWA
2 mg/m^3 DFG MAK TWA (total dust).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be carcinogenic to humans.

AZADIRACHTIN

A a tetranortriterpenoid botanical insecticide of the liminoid class extracted from the neem tree Azadirachta indica.
TRADE NAMES: Align, Azatin and Turplex.
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS: Not Available
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

AZINPHOS-METHYL

An organophosphate insecticide, acaricide and a molluscicide.
TRADE NAMES: Cotnion-methyl, Gusathion, Guthion, Methyl-Guthion, Bay 17147, Carfene, Gusathion-M, Bay 9027.
EXPOSURE GUIDELINES:
TLV: 0.2 mg/m^3, indicating that azinphos-methyl is considered safe for occupational intake at a rate of about 0.03 mg/kg/day.
ADI: 0.0025 mg/kg.
PADI: 0.0013 mg/kg/day, based on a **NOEL** of 0.125 mg/kg/day in a 2-year feeding study with dogs and a 100-fold safety factor.
STEL: 0.6 mg/m3.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be carcinogenic to humans.

BENALAXYL

Systemic fungicide belongs to acylalanine chemical class.
TRADE NAMES: Galben, Isagro.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 100 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.05 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

BENDIOCARB

A carbamate insecticide.
TRADE NAMES: Ficam, Dycarb, Garvox, Multamat, Multimet, Niomil, Rotate, Seedox, Turcam.
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS: No occupational exposure limits have been established for bendiocarb by OSHA, ACGIH, or NIOSH.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be carcinogenic to humans.

BENOMYL

A systemic, benzimidazole fungicide.
TRADE NAMES: Agrodit, Benex, Benlate, Benosan, Fundazol, Fungidice 1991, and Tersan.
EXPOSURE GUIDELINES:
RfD: 0.05 mg/kg/day.
ADI: 0.02 mg/kg.
PEL: 10 mg/m3 OSHA TWA (inhalable dust).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

BENSULIDE

A selective organophosphate herbicide.
TRADE NAMES: Betamec, Betasan, Benzulfide, Disan, Exporsan, Prefar, Pre-San, and R-4461.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 25 mg/kg/day for 90 days (rat) and 12.5 mg/kg/day for 90 days (dog).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be carcinogenic to humans.

BENTAZON

A postemergence herbicide used for selective control of broadleaf weeds
TRADE NAMES: Basagran, Bendioxide, Bentazone, Bas 351-H, Leader and Pledge.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 70 mg/kg body weight, or 3.5 mg/kg/day for 90-day feeding to rats; 300 mg/kg (7.5 mg/kg/day) for 90-day feeding to dogs.
ADI: Estimated tolerable daily dose for humans is 0.035 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

BIFENTHRIN

A member of the pyrethroid chemical class. It is an insecticide and acaricide
TRADE NAMES: Talstar, Bifenthrine, Brigade, Capture, FMC 54800, OMS3024, Torant (with Clofentezine), and Zipak (with Amitraz).
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.015 mg/kg.
NOEL: 2.5 mg/kg/day (rat) and 1.5 mg/kg/day (dog).
RfD: 0.015 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

BIORESMETHRIN

A pyrethroid insecticide with a contact action.
OTHER NAMES: Cismethrin, d-resmethrin.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 3 mg/kg b.w./day (2 years study).
ADI: 0.03 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

الملحقات

BITERTANOL

Foliar and/or seed dressing fungicide belongs to azole chemical class.
TRADE NAMES: Baycore, Sibutol.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL : (rats) 100 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.01 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

BROMACIL

A herbicide used for brush control on non-cropland areas.
TRADE NAMES: Borea, Bromax 4G, Bromax 4L, Borocil, Rout, Cynogan, Uragan, Isocil, Hyvar X, Hyvar XL, Urox B, Urox HX, Krovar.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: in two-year feeding studies, greater than 250 ppm and less than 1,250 ppm in rats; 1,250 ppm in dogs.
ADI: 130 ug/kg/day, based on a 2-year rat feeding study using a **NOAEL** of 12.5 and a 100-fold uncertainty factor.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

BROMOXYNIL

A nitrile herbicide that is used for post-emergent control of annual broadleaved weeds.

TRADE NAMES: Brominal, Bromotril, Buctril, Bronate, Certrol B, Litarol, M&B 10064, Merit, Pardner, and Sabre.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 5 mg/kg (dog); 16.6 mg/kg (rat).

ADI: not available.

RfD: 0.02 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

BUPROFEZIN

Insecticide and acaricide with contact and stomach action.

TRADE NAMES: Applaud.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.01 mg/kg.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Suggestive evidence of carcinogenecity, but not sufficient to assess human carcinogenic potential.

CADUSAFOS

An organophosphorus nematicide and insecticide.

TRADE NAMES: Rugby.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 1 mg/kg diet (2 years study).

ADI: 0.0003 mg/kg.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

CAPTAN

A non-systemic fungicide.

TRADE NAMES: Orthocide, Clomitane, Vancide 89, Agrox and Merpan.

EXPOSURE GUIDELINES:

.NOEL: (rats) 12.5 mg/kg/day

ADI: 0.100 mg/kg/day (WHO).

TLV TWA: 5 mg/m^3

LEL: 25 mg/kg/day (rat).

LEL: 0.13 mg/kg/day (EPA).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

CARBARYL

A carbamate insecticide, molluscicide and an acaricide.
TRADE NAMES: Carbamine, Denapon, Dicarbam, Hexavin, Karbaspray, Nac, Ravyon, Septene, Sevin, Tercyl, Tricarnam, and Union Carbide 7744.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 0.06 mg/kg/day.
ADI: 0.1 mg/kg/day.
STEL: 10 mg/m^3.
TLV: air TWA 5 mg/m^3.
CL: 625 mg/m^3
DWEL: 3.5 mg/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

CARBENDAZIM

Systemic Fungicide belongs to benzimjidazole chemical class.
TRADE NAMES: Bavistin, Carbate, Delsene and Derosal.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (Dogs) 300 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.01 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

الملحقات

CARBOFURAN

A carbamate insecticide, acaricide and nematicide
TRADE NAMES: Furadan, Bay 70143, Curaterr, D 1221, ENT 27164, Yaltox,
Furacarb.
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:
OSHA: 2.5 mm/m^3 TWA
ACGIH: 2.5 mm/m^3 TWA
NIOSH: 2.5 mm/m^3 TWA
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 20 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.01 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be Carcinogenic to humans.

CARBOPHENOTHION

An organophosphate insecticide and acaricide
TRADE NAMES: Trithion, Garrathion, Dagadip, R-1303(1), Endyl, Lethox, Nephocarp, Acarithion and Hexathion.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.0125 mg/kg/day.
NOEL: 1.1 mg/kg/day (rat).
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

CARBOXIN

A systemic anilide fungicide.
TRADE NAMES: Cadan, Padan, Sanvex, Thiobel, and Vegetox. It is very often used in combination with other fungicides such as thiram or captan.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rats): 10 mg/kg/day.
ADI: 0.01 mg/kg.
HA: 0.7 mg/l (lifetime).
RfD: 0.1 mg/kg/day.
LEL: 30 mg/kg/day.
DWEL: 4 mg/l.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

CHINOMETHIONAT

Selective non-systemic fungicide. Also it has some acaricidal activity.
TRADE NAMES: Morestan.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 40 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.006 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available

CHLORAMBEN

A selective, preemergence benzoic acid herbicide.
TRADE NAMES: Ambiben, Amiben, Amiben DS, Chlorambene, Ornamental Weeder, and Vegiben.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 1.75 mg/L.
ADI: 0.25 mg/kg/day.
DWEL: 0.525 mg/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available

CHLORDANE

A persistent organochlorine insecticide. Because of concern about the risk of cancer, all use of chlordane was canceled in April, 1988.

TRADE NAMES: chlordan, clordano, Belt, Chlor Kil, Chlortox, Corodane, Gold Crest C-100, Kilex Lindane, Kypchlor, Niran, Octachlor, Octa-Klor, Synklor, Topiclor 20, Toxichlor and Velsicol 1068.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:

OSHA TWA (skin): 0.5 mg/m^3.

ACGIH TWA (skin): 0.5 mg/m^3.

NIOSH recommended TWA (skin): 0.5 mg/m^3.

ADI: 0.0005 mg/kg.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

CHLORFENVINPHOS

An organophosphorus insecticide and acaricide with contact and stomach action.

TRADE NAMES: Birlane, Supona and Apachlor.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 1 mg/kg diet (2 years study).

ADI: 0.002 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available

CHLORMEQUAT

A quaternary ammonium compound acting as plant growth regulator which inhibit cell elongation.

TRADE NAMES: Cycocel and Quintacel.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 23 mg/kg b.w.

ADI: 0.05 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available

CHLOROTHALONIL

A broad-spectrum organochlorine fungicide.
TRADE NAMES: Bravo, Chloro-thalonil, Daconil 2787, Exotherm Termil, Forturf, Mold-Ex, Nopcocide N-96, Ole, Pillarich, Repulse, and Tuffcide.
EXPOSURE GUIDELINES:
RfD: 0.015 mg/kg.
HA: 0.5 mg/l.
ADI: 0.015 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Likely to be carcinogenic to humans.

CHLORPYRIFOS

An organophosphate insecticide.
TRADE NAMES: Brodan, Detmol UA, Dowco 179, Dursban, Eradex, Lorsban, Piridane and Stipend.
EXPOSURE GUIDELINES:
TLV/TWA: 0.2 mg/m^3. Occupational intake at 0.028 mg/kg/day is considered safe.
NOEL: 0.10 mg/kg/day (rats); 0.03 mg/kg/day(dogs) and 100 ug/kg/day (human, rat, dog).
ADI: 0.003 mg/kg/day based on a human cholinesterase study with a NOEL of 0.03 mg/kg/day and a 10-fold safety factor.
STEL: For skin = 0.6 mg/m^3.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

CLOFENTEZINE

Specific acaricide with contact action.
TRADE NAME: Apollo.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 4 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.02 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

CLOMAZONE

A broad spectrum herbicide.
TRADE NAMES: Command, Commence, Gamit, Magister and Merit.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.043 mg/kg/day based on a NOEL of 4.3 mg/kg/day in a 2 year rat feeding study and a 100 fold safety margin.
MPI: 2.6 mg/kg/day for a 60 kg person.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely to be carcinogenic to humans.

COUMAPHOS

An organophosphate insecticide.
TRADE NAMES: Agridip, Asunthol, Meldane, Muscatox, Umbethion, Co-Ral, Asuntol, Bay 21, Baymix, Dilice, Resistox, Suntol and Negashunt.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.0005 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

CYANAZINE

A triazine herbicide
TRADE NAMES: Bladex, DW3418, Fortrol and Payze.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 1.25 mg/kg/day.
ADI: 0.0013 mg/kg/day.
DWEL: 0.013 mg/L (child); 0.046 mg/L (adult).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

CYFLUTHRIN

A synthetic pyrethroid insecticide that has both contact and stomach poison action.
TRADE NAMES: Baythroid, Baythroid H, Attatox, Contur, Laser, Responsar, Solfac, Tempo and Tempo H.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 50 ppm (2.5 mg/kg/day). **LOEL**: 150 ppm (7.5 mg/kg/day).
RfD: 0.025 mg/kg/day. **ADI**: 0.02 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely to be carcinogenic to humans.

CYHALOTHRIN

Non systemic pyrethroid insecticide.
TRADE NAMES: Grenade.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 2.5 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.02 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group D -- Not Classifiable as to Human Carcinogenicity.

CYHEXATIN

Non systemic acaricide belongs to organotin compounds.
TRADE NAMES: Acarstin, Aracnol and Mitacid.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.001 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely to be carcinogenic to humans.

CYPERMETHRIN

A synthetic pyrethroid insecticide.
TRADE NAMES: Ammo, Arrivo, Barricade, Basathrin, CCN52, Cymbush, Cymperator, Cynoff, Cypercopal, Cyperguard 25EC, Cyperhard Tech, Cyperkill, Cypermar, Demon, Flectron, Fligene CI, Folcord, Kafil, NRDC 149, Polytrin, PP383, Ripcord, Siperin, Stockade and Super.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.01 mg/kg/day based on a dog study with a **NOEL** of 1.0 mg/kg/day and a 100 fold safety margin.

MPI: 0.60 mg/kg/day for a 60 kg person.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

CYROMAZINE

Insect growth regulator which interfere with moulting and pupation of insect pests.
TRADE NAMES: Vetrazine and Neporex.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1000 mg/kg diet (2 years study). **ADI:** 0.02 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

DALAPON

A herbicide and plant growth regulator

TRADE NAMES: Dowpon, Basinex P, Devipon, Gramevin, Kenapon, Liropon, Unipon, Dalapon-Na (Dalapon-Sodium), Revenge, Alatex, Ded-Weed, DPA, Dalacide and Radapon.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 15 mg/kg/day.

ADI: 0.03 mg/kg b. w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

DCPA

Known as (chlorthal dimethyl) is a phthalate pre-emergent herbicide.

TRADE NAMES: Dacthal, DAC 893, and Dacthalor.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL (rat): 50 mg/kg/day.

DWEL: 2.0 mg/l.

HA: 4.0 mg/l lifetime.

ADI: 0.5 mg/kg/day (ppm).

RfD: 0.5 mg/kg/day.

LEL: 500 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane)

An organochlorine insecticide. DDT was banned from use in the United States in 1972.

TRADE NAMES: Anofex, Cesarex, Chlorophenothane, Dedelo, Dichlorodiphenyltrichloroethane, Dinocide, Didimac, Digmar, ENT 1506, Genitox, Guesapon, Guesarol, Gexarex, Gyron, Hildit, Ixodex, Kopsol, Neocid, OMS 16, Micro DDT 75, Pentachlorin, Rukseam, R50 and Zerdane.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.02 mg/kg/d.

RfD: 0.0005 mg/kg/day.

PEL: 1 mg/meters cubed (8-hour).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

DELTAMETHRIN

A pyrethroid insecticide.
TRADE NAMES: Butoflin, Butoss, Butox, Cislin, Crackdown, Cresus, Decis, Decis-Prime, K-Othrin, and K-Otek.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.01 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

DEMETON-S-METHYL

A systemic and contact insecticide/acaricide belongs to the organophosphate family.
TRADE NAMES: Meta-Systox I, Meta-isosystox, Azotox, Bay-18436, Bay-25/154, DSM, Duratox, Metasystox 55, Mifatox, and Persyst.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.0003 mg/kg (for sum of demeton-s-methyl, demeton-s-methylsulphon and oxydemeton-methyl).
NOEL: 1 mg/kg (rats). **TLV-TWA**: 0.5 mg/m^3.
TLV-ELR: Short term exposures should not exceed 1.5 mg/m^3 for more than a total of 30 minutes during the weekday. Under no circumstances should exposure exceed 2.5 mg/m^3.
ADI: 0.0003 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data avaialble.

DIAZINON

A non-systemic organophosphate insecticide.
TRADE NAMES: Knox Out, Spectracide and Basudin. Diazinon may be found in formulations with a variety of other pesticides such as pyrethrins, lindane and disulfoton.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 0.01mg/kg/day rat, 0.02mg/kg/day monkey and 0.02mg/kg/day humans.
DWEL: 0.003 mg/l. **ADI**: 0.002 mg/kg/day. **TLV-TWA**: 0.1 mg/m3.
RfD: 0.00009 mg/kg/day (OPP). **HA**: 0.0006 mg/l lifetime.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely to be Carcinogenic to humans.

DICHLORVOS (DDVP)

An organophosphate insecticide and acaricide.
TRADE NAMES: Apavap, Benfos, Cekusan, Cypona, Derriban, DerribanteDevikol, Didivane, Duo-Kill, Duravos, Elastrel, Fly-Die, Fly-Fighter, Herkol, Marvex, No-Pest, Prentox, Vaponite, Vapona, Verdican, Verdipor, Verdisol, Doom, Nogos, and Nuvan.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 10 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.004 mg/kg b.w.
1 mg/m^3 **OSHA TWA** (skin). 0.1 ppm (0.9 mg/m^3) **ACGIH TWA** (skin). 1 mg/m^3 **NIOSH** Recommended **TWA** (skin).
Air concentrations of 200 mg/m^3 are immediately dangerous to life or health.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

DICLORAN

Protective fungicide.
OTHER NAMES: Ditranil.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1000 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.03 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data avaialble.

الملحقات

DICOFOL

An organochlorine miticide.
TRADE NAMES: Acarin, Cekudifol, Decofol, Dicomite, Hifol, Kelthane, and Mitigan.
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:
No occupational exposure limits have been set by **ACGIH,NIOSH**, or **OSHA**. Rohm and Haas Company has established a the following dermal exposure limits: 0.1 mg/m^3 **TWA**, and 0.3 mg/m^3 **STEL.**
CARCINOGENIC POTENTIAL: Possible Human Carcinogen.

DICROTOPHOS

A systemic insecticide/acaricide, belongs to organophosphosphorus chemical class.
TRADE NAMES : Bidrin, Carbicron, Diapadrin, Dicron and Ektafos.
EXPOSURE GUIDELINES:
TLV-TWA: 0.25 mg/m^3.
PEL: 0.25 mg/m^3.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Suggestive evidence of carcinogenicity but not sufficient to assess human carcinogenic potential..

DIFLUBENZURON

A benzamide insecticide (Also called Benzoyl phenyl urea)
TRADE NAMES: Dimilin.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL - dog: 2 mg/kg (ppm), based on changes in met- and sulfhemoglobin
-- mouse: 2.4 mg/kg (ppm), based on changes in met- and sulfhemoglobin
-- rat: 2 mg/kg (ppm), based on toxic effects.
ADI: 0.02mg/kg/day.
RfD: 0.02mg/kg/day.
LEL: 10 mg/kg/day (rat).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

DIMETHIPIN

Defoliant and desiccant.
TRADE NAMES: Harvade.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1 mg/kg (2years study). **ADI:** 0.02 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

DIMETHOATE

An organophosphate insecticide and kill mites systemically and on contact.
TRADE NAMES: Cekuthoate, Chimigor 40, Cygon 400, Daphene, De-Fend, Demos NF, Devigon, Dimate 267, Dimet, Dimethoat Tech 95%, Dimethopgen, Ferkethion, Fostion MM, Perfekthion, Rogodan, Rogodial, Rogor, Roxion, Sevigor and Trimetion.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1.0 mg/kg diet (2 year study). **ADI:** 0.02 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

DINOSEB

A phenolic herbicide.
TRADE NAMES: Basanite, Caldon, Chemox, Chemsect DNBP, Dinitro,Dynamyte, Elgetol, Gebutox, Hel-Fire, Kiloseb, Nitropone, Premerge, Sinox General, Subitex, and Vertac Weed Killer.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 3 mg/kg/day (Dinitrophenol).
ADI: 1.11 ug/kg (for females at least 13 years old). **DWEL:** 0.035 mg/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

DIQUAT

DIQUAT DIBROMIDE An herbicide and plant growth regulator.
TRADE NAMES: Aquacide, Dextrone, Reglone, Reglox, Weedtrine-D, Aquakill, Vegetrole, Deiquat, Reglon and Tag.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: for cataract formation in rats: 0.22 mg/kg/day; in dogs: 1.7 mg/kg/day.
ADI: 0.005 mg/kg. **PEL:** Health Advisory for drinking water (EPA): tolerances have been established in potable water (0.01 ppm). **STEL**: 1.0 mg/m^3.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

DISULFOTON

A selective andsystemic organophosphate insecticide and acaricide
TRADE NAMES: Bay S276, Disyston, Disystox, Dithiodemeton, Dithiosystox, Frumin AL, and Solvirex.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 0.75 mg/kg body weight/day (human). **LOAEL:** 0.04 mg/kg/day.
ADI: 0.0025 mg/kg/day. **TLV**: 0.1 mg/m3 (skin, TWA); 0.3 mg/m^3 (STEL). **DWEL**: 0.0014 mg/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for human.

DIURON

A substituted urea herbicide.
TRADE NAMES: Di-on, Crisuron, Diater, Karmex, and Unidron. It is often used in combination with other pesticides such as bromacil and hexazinone.
EXPOSURE GUIDELINES: **ADI:** 0.002 mg/kg b.w. **NOEL (dog)**: 0.625 mg/kg/day. **DWEL:** 0.07 mg/l. **HA:** 0.01 mg/kg/day (lifetime). **TLV-TWA**: 10 mg/m^3. **RfD:** 0.0002 mg/kg/day. **LEL**: 3.1 mg/kg/day (dog).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Known/Likely.

ENDOSULFAN

A chlorinated hydrocarbon insecticide of the cyclodiene subgroup.
TRADE NAMES: Thiodan, Endocide, Beosit, Cyclodan, Malix, Thimul and Thifor.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rat): 0.15 mg/kg/day. **TLV-TWA:** 0.1 mg/m^3. **TLV STEL**: 0.3 mg/m^3.
ADI: 0.006 mg/kg/day (ppm). **RfD:** 0.00005 mg/kg/day; 0.0015 mg/kg/day.
LEL: 0.75 mg/kg/day (rat).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely to be carcinogenic to human

ENDOTHALL

A selective contact herbicide which belongs to a dicarboxylic acid chemical class.

TRADE NAMES: Aquathol, Hydrothal-47 and Hydrothal-191. Trade names or the disodium salt of endothall (disodium endothall) include Accelerate, Des-I-Cate, Tri-endothal, Ripenthol, Hydrothol, and Niagrathol

EXPOSURE GUIDELINES: **ADI**: 0.02 mg/kg. **HA** (lifetime) = 0.8 mg/l. **NOAEL:** 0.08 mg disodium endothall/kg/day (dog). **RfD:** 0.02 mg/kg/day. **DWEL**: 0.7mg/l. **MCL**: 0.1 mg/l. **MCLG**: 0.1 mg/l.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No Data Available.

ETHEPHON

Plant growth regulator with systemic properties belongs to Ethylene generator compounds.

TRADE NAMES: Ethrel, Cerone, Sierra and Terpal.

EXPOSURE GUIDELINES: **ADI:** 0.05 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group D – Not Classifiable as to Human Carcinogenicity.

ETHION

An organophosphate insecticide

TRADE NAMES: Ethanox, Ethiol, Hylemox, Nialate, Rhodiacide, Rhodocide, RP-Thion, Tafethion, Vegfru Fosmite.

EXPOSURE GUIDELINES: **NOEL:** (rats) 6 mg/kg diet (2 years study). **TWA:** 0.4 mg/m3 (OSHA, ACGIH and NIOSH). **ADI:** 0.002 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL:Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

ETHOPROPHOS

Non-Systemic organophosphorus nematicide and soil insecticide.

TRADE NAMES: Mocap.

EXPOSURE GUIDELINES: **ADI:** 0.0003 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Likely to be Carcinogenic to humans.

ETOFENPROX

A non-ester pyrethroid insecticide.
TRADE NAMES: Trebon.
EXPOSURE GUIDELINES: **NOEL:** (dogs): 32 mg/kg (1 year) **ADI**: 0.03 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

ETHYLENE DIBROMIDE (EDB)

A soil and post-harvest fumigant for crops. Also, used as a scavenger additive in leaded gasoline and as a gas in termite and Japanese beetle control, beehive and vault fumigation, and spot fumigation of milling machinery.
TRADE NAMES: Bromofume, Celmide, EDB-85, Fumo-Gas, Kopfume, Nephis, and Soilfume.
EXPOSURE GUIDELINES: **NOEL**: 0.008 mg/l (child), 0.027 mg/l (adult).
ADI: 1.0 mg inorganic bromide/kg b.w. **PEL**: 20 ppm. **TLV**: 0.13 ppm **TWA**: 0.045 ppm. Drinking water health advisory: 0.11 ug EDB/L water, based on carcinogenic risks.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available

الملحقات

FENAMIPHOS

A systemic organophosphate nematicide and insecticide.
TRADE NAMES: Bay 68138, Nemacur and Phenamiphos.
EXPOSURE GUIDELINES: **RfD:** 0.00025mg/kg/day. **HA:** 0.002 mg/l (lifetime).
ADI: 0.0005 mg/kg. **PEL**: 0.1 mg/m^3.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FENARIMOL

Systemic fungicide, belongs to pyrimidinyl carbinol compounds.
TRDAE NAMES: Rubigan.
EXPOSURE GUIDELINES: **NOEL:** (rats) 25 mg/kg diet (2 years study).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be Carcinogenic to humans.

FENBUTATIN OXIDE

Nonsystemic acaricide, belongs to organotin compounds.
TRADE NAMES: Osadan, Torque and Vendex.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 100 mg/kg diet (2 years study). **ADI:** 0.03 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FENITROTHION

An organophosphorus insecticide and selective acaricide of low ovicidal properties.

TRADE NAMES: Bay 41831, Cyfen, Cytel, Dicofen, Fenstan, Folithion, Kaleit, Mep, Metathion, Micromite, Novathion, Nuvanol, Pestroy, Sumanone, Sumithion, and Verthion.

EXPOSURE GUIDELINES: **ADI:** temporary for man 0.003 mg/kg (until 1986).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FENPROPATHRIN

A pyrethroid acaricide and insecticide with repellent action.

TRADE NAMES: Danitol, Herald, Meothrin and Rody.

EXPOSURE GUIDELINES: **ADI:** 0.03 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FENTHION

An organophosphates insecticide act as a contact and stomach pesticide

TRADE NAMES: Bay 29493, Baycid, Baytex, Dalf, DMTP, Entex, Lebaycid, Mercaptophos, Prentox Fenthion 4E, Queletox, S 1752, Spotton, Talodex, Tiguvon.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 5 mg/kg diet (2years study).

ADI: 0.001 mg/kg b.w. **TLV-TWA:** 0.2 mg/m^3 (skin). **TWA:** 0.2 mg/m^3 (OSHA and ACGIH).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FENVALERATE

Non-systemic pyrethroid insecticide and acaricide.

TRADE NAMES: Sumicidin.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 250 mg/kg diets (2years study).

ADI: 0.02 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FLUCYTHRINATE
A synthetic pyrethroid insecticide

TRADE NAMES: AC 222705, Cybolt and Pay-Off..
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.025 mg/kg/day, based on a NOEL of 2.5 mg/kg in a 2-year rat feeding study and a safety factor of 100.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

FLUOMETURON

Fluometuron is a selective herbicide used to control weeds in cotton.
TRADE NAMES: C-2059, Cotoran, Cotorex, Cottonex, Ciba-2059, Higalcoton, Lanex, and Pakhtaran.
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS: No occupational exposure limits have been established for fluometuron by OSHA, NIOSH, or ACGIH.
NOEL: 7.5 mg/kg for rats; 400 ppm for dogs.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

الملحقات

FLUSILAZOLE

Systemic fungicide, belongs to azole compounds.
TRADE NAMES: Punch and Nustar.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 10 mg/kg diet (2 year study).
ADI: 0.001 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not yet evaluated.

FLUVALINATE
A synthetic pyrethroid insecticide and acaricide
TRADE NAMES : Klartan, Mavrik, Mavrik Aqua Flow, Spur and Yardex.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1 mg/kg daily.
ADI: 0.01 mg/kg/day based on a 2-year rat feeding study and a 100 fold safety margin.
MPI: 0.6 mg/kg/day for a 60 kg person.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

FOLPET

A protective leaf-fungicide.
TRADE NAMES: Cosan T, Faltan, Folnit, Folpel, Ftalan, Fungitrol 11, Intercide TMP, Orthoraltan 50, Orthophaltan, Phthaltan, Sanfol, Spolacid, Trifol, Folpet, Folpan, Folpex, Phaltan, Vinicoil, and Thiophal.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.01 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

FONOFOS

A soil organophosphate insecticide
TRADE NAMES: Difonate, Dy-fonate, Dyphonate and Stauffer N 2790.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 0.2 mg/kg/day. **ADI**: 0.002 mg/kg/day.
TLV: 0.1 mg/m3 (air); 100 ug/m^3 (skin). **DWEL**: 0.07 ug/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

FORMOTHION

An organophosphate compound, acting as systemic insecticide and acaricide.
TRADE NAMES: Aflix, Anthio, Sandoz S-6900, SAN 2441 and SAN 69131.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOAEL: 4 mg/kg/day (rat).
ADI: 0.2 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

GLUFOSINATE-AMMONIUM

Non-selective herbicide with some systemic action.
TRADE NAMES: Basta.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 40 ppm (2 years study). **ADI:** 0.02 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not likely to be carcinogenic to humans.

GLYPHOSATE

A broad-spectrum, non-selective systemic herbicide.
TRADE NAMES: Roundup, Rodeo and Pondmaster.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL (rabbit): 175 mg/kg/day. **HA:** 0.7 mg/l (lifetime).
ADI: 0.03 mg/kg (EPA). **ADI:** 0.3 mg/kg (WHO). **LEL:** 300 mg/kg/day (rabbit).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

HEPTACHLOR

An organochlorine (cyclodiene) insecticide. In 1988, the EPA canceled all uses of heptachlor in the United States.
TRADE NAMES: Drinox, Heptagran, H-34 Heptamul, Heptox, Goldcrest H-60.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:

The odor threshold: 0.02 ppm.
TWA: 0.5 mg/m3 (OSHA, ACGIH and NIOSH) (Skin).
ADI: 0.0001 mg/kg b.w.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

HEXACHLOROBENZENE

Hexachlorobenzene is a chlorinated hydrocarbon fungicide used as a seed treatment. Hexachlorobenzene has been banned from use in the United States.
TRADE NAMES: HCB, Anticarie, Ceku C.B., and No Bunt. This compound should not be confused with benzene hexachloride (hexachlorocyclohexane, HCH), also known as lindane (gamma isomer).
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rat): 0.08 mg/kg/day. **DWEL**: 0.03 mg/l. **RfD:** 0.0008 mg/kg/day (EPA).
LEL: 0.29 mg/kg/day (rat).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen.

HEXACHLOROCYCLOHEXANE (See Lindane)

HEXAZINONE

A triazine herbicide

TRADE NAMES: DPX 3674 and Velpar. It may be used in combination with other herbicides such as bromacil and diuron.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rat): 10 mg/kg/day. **DWEL**: 1.05 mg/day.

HA: 0.20 mg/l (lifetime). **LEL:** 50 mg/kg/day (rat).

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group D – Not classifiable as to Human Carcinogenicity.

HEXYTHIAZOX

Non-systemic acaricide.

TRADE NAMES: Nissorun, Cesar, Savey and Zeldox.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 23.1 mg/kg diet (2 years study).

ADI: 0.03 mg/kg.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

IMAZALIL

A systemic imidazole fungicide.

TRADE NAMES: Bromazil, Deccozil, Fungaflor, Freshgard, and Fungazil.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 2.5 mg/kg/day (dog and rabbit). **ADI:** 0.03 mg/kg/day (WHO).

RfD: 0.013 mg/kg/day (EPA). **LEL:** 5 mg/kg/day (dog).

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Likely to be Carcinogenic to humans.

IMAZAQUIN

An imidazole compound used as a selective, pre- and postemergence herbicide.

***TRADE NAMES*:** Ala-Scept, Scepter, Squadron, Tri-Scept, and Partner.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 25 mg/kg/body weight/day.

ADI: **0.25 mg/kg/body weight/day.**

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available..

IMAZETHAPYR

An imidazole compound used as a selective herbicide.
TRADE NAMES: Contour, Hammer, Overtop, Passport, Pivot, Pursuit, Pursuit Plus, and Resolve.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.25 mg/kg body weight/day.
NOEL: 25 mg/kg body weight/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

IPRODIONE

Iprodione is a dicarboximide contact fungicide.
TRADE NAMES: Kidon, Rovral, Chipco 26019, LFA 2043, NRC 910, DOP 500F and Verison.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 4.2 mg/kg (rat). **ADI:** 0.3 mg/kg (human). **RfD:** 0.042 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Likely to be carcinogenic to humans

الملحقات

LINDANE

An organochlorine insecticide and fumigant.
TRADE NAMES: Agrocide, Ambrocide, Benesan, Benexane, Borer-Tox, and Gamasan.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rat): 0.33 mg/kg/day, based on multiple effects Drinking Water: 4 ug/l (ppb) (EPA); 3 ug/l (ppb) (WHO).
HA: 0.0002 mg/l lifetime. **TLV-TWA:** 0.5 mg/m^3. **TLV STEL:** 1.5 mg/m^3.
ADI: 0.008 mg/kg/day (WHO). **RfD**: 0.0003 mg/kg/day (EPA).
LEL: 1.55 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Suggestive evidence of carcinogenicity but not sufficient to assess human carcinogenic potential.

LINURON

A substituted urea herbicide (selective and systemic).
***TRADE NAMES*:** Afalon, Afalon Inuron, DuPont 326, Garnitan, Hoe 002810, Linex, Linorox, Linurex, Lorox, Premalin, Sarclex, and Sinuron.
EXPOSURE GUIDELINES: **ADI:** 0.002 mg/kg b.w. **NOEL**: 2.5 mg/kg/day. **RfD:** 0.002 mg/kg/day. **LEL**: 0.625 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

MALATHION

A wide spread organophosphate insecticide.

TRADE NAMES: Carbophos, maldison and mercaptothion, Celthion, Cythion, Dielathion, Karbofos, Maltox, El 4049, Emmaton, Fyfanon and Exathion among many others.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: rat: 5 mg/kg/day, based on erythrocyle cholinesterase.

-- rat: 25 mg/kg/day, based on whole blood cholinesterase.

-- human: 25 mg/kg/day, based on cholinesterase

DWEL: 0.8 mg/l. **HA:** 0.2 mg/l lifetime. **TLV-TWA:** 15 mg/m^3.

ADI: 0.2 mg/kg/day. **LEL:** 0.34 mg/kg/day (human).

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Suggestive evidence of carcinogenicity but not sufficient to assess human carcinogenic potential.

MANCOZEB

A fungicide belongs to ethylene bisdithiocarbamates (EBDCs).

TRADE NAMES: Dithane M-45, Manzate 200, Mancozeb, Fore, Green-Daisen M, Karamate, Mancofol, Zimaneb, Manzeb, Policar, Dithane-Ultra Nemispot, Nemispor, Riozeb, Mancozin and Manzin.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS: **ADI**: 0.03 mg/kg b.w. **OSHA:** 5 mg/m^3. **ACGIH**: 5 mg/m^3 TWA. **NIOSH:** 1 mg/m^3 recommended TWA. **STEL:** 3 mg/m^3. **TLV**: 5 mg (Mn)/m^3.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group B2 – Probable Human Carcinogen.

MANEB

One of the chemicals of a class called the ethylene-bisdithiocarbamates ('EBDCs')

***TRADE NAMES*:** Dithane M-22, Manesan, Manex, Manzate, Nereb and Newspor.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:

OSHA: 5 mg/m^3. **TWA:** 1 mg/m^3 (ACGIH), 3 mg/m^3 (NIOSH).

ADI: 0-0.005 mg/kg body weight.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group B2 – Probable Human Carcinogen..

MCPA

A systemic phenoxy herbicide.

TRADE NAMES: Agritox, Agroxone, Chiptox, Rhonox, and Weed-Rhap.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL (dog): 0.15 mg/kg/day, based on kidney effects, 1 year

DWEL: 0.05 mg/l. **HA**: 0.01 mg/l (lifetime).

RfD: 0.0005 mg/kg/day (EPA); 0.0015 mg/kg/day (WHO).**LEL:** 0.75 mg/kg/day.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

MECARBAM

An organophosphorus insecticide and acaricide with slight systemic properties.

TRADE NAMES: Murfotox.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.002 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

MECOPROP (MCPP)

Mecoprop is a selective hormone-type phenoxy herbicide.

TRADE NAMES: Kilprop, Mecopar,Triester-II, Mecomin-D, Triamine-II (with MCPA and 2.4-DP), Triplet (with 2,4-D and dicamba), TriPower (with MCPA and dicamba), Trimec (with 2,4-D and dicamba), Trimec-Encore (with MCPA and dicamba), and U46 KV Fluid.

EXPOSURE GUIDELINES:Guidelines are for the acid form unless otherwise noted.

RfD: 1 x 10 to the minus 3 mg/kg/day.

NOEL: 3 mg/kg/day (rats); 15 mg/kg/day (dog).

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

الملحقات

METALAXYL

A systemic, benzenoid fungicide.

TRADE NAMES: Ridomil, Apron, Delta-Coat AD and Subdue 2E.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: rat: 12.5 mg/kg/day, based on chronic effects; dog: 6.25 mg/kg/day, based on chronic effects. **ADI**: 0.03 mg/kg/day. **RfD**: 0.06 mg/kg/day (EPA).

LEL: 25 mg/kg/day (dog).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

METHAMIDOPHOS

A highly active, systemic, residual organophosphate insecticide, acaricide and avicide.

TRADE NAMES: Monitor, Nitofol, Tamaron, Swipe, Nuratron, Vetaron, Filitox, Patrole, Tamanox, SRA 5172, and Tam.

EXPOSURE GUIDELINES:

RfD: 0.00100 mg/kg/day; EPA: 0.00005 mg/kg/day; WHO: 0.00400 mg/kg/day

NOEL: 0.03 mg/kg/day (rat feeding study). **LEL:** 0.05 mg/kg/day.

ADI: 0.004 mg/kg b.w.,

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

METHIDATHION

A non-systemic organophosphorous insecticide and acaricide
TRADE NAMES: Somonic, Somonil, Supracide, Suprathion and Ultracide.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (dog): 0.1 mg/kg/day (liver toxicity). **ADI:** 0.0005 mg/kg (human).
RfD: 0.001 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

METHIOCARB
A carbamate molluscicide. Also, acting as non-systemic insecticide and acaricide.
TRADE NAMES: Mesurol.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.001 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group D – Not Classifiable as to Human Carcinogenicity.

METHOMYL

A broad spectrum insecticide and acaricide belongs to the carbamates class.

TRADE NAMES: **Lannate, Lanox, Methavin, and Nudrin.**
OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:
OSHA: 2.5 mg/m^3 TWA. **ACGIH:** 2.5 mg/m^3 TWA.
NIOSH: 2.5 mg/m^3 recommended TWA.
ADI: 0.025 mg/kg of body weight/day. **NOEL:** 5 mg/kg.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

METHOPRENE
An insect growth regulator which interfere with the maturation stages.
TRADE NAMES: Altosid, Apex, Diacon, Dianex, Kabat, Minex, Pharorid, Precor and ZR-515.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 250 ppm for systemic toxicity, based on an 18-month oncogenicity study.
PADI: 0.0063 mg/kg/day based on a NOEL of 500 ppm in a 3-month dog feeding study using a 2,000-fold safety factor. **MPI:** 0.375 mg/day for a 60 kg person.
CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

METHOXYCHLOR
An organochlorine insecticide.
TRADE NAMES: Marlate, Chemform and Methoxy-DDT.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rabbit): 5.01 mg/kg/day. **MCL:** 0.1 mg/l/day (ppm). **DWEL:** 0.2 mg/l.
HA: 0.04 mg/l (lifetime). **TLV-TWA:** 10.0 mg/m^3. **ADI:** 0.1 mg/kg/day (WHO).
RfD: 0.05 mg/kg/day. **LEL:** 35.5 mg/kg/day (rabbit).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group D – Not Classifiable as to Human Carcinogenicity.

METHYL BROMIDE
A gas fumigant.
TRADE NAMES: Brom-o-Gas, Celfume, Embafume, MB, MeBr, Methogas, Profume, Terr-o-Gas, and Zytox.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 16 ppm on rats, rabbits, guinea pigs, and monkeys. **PEL:** 20 ppm in the air.
TLV: 5 ppm skin. **TWA:** 5 ppm skin. **RfD:** 1.4 x 10 to the minus 3 mg/kg/day.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely.

الملحقات

METHYL PARATHION

One of a class of insecticides and acaricide referred to as organophosphates.
TRADE NAMES: Bladan M, Cekumethion, Dalf, Dimethyl Parathion, Devithion, E 601, Folidol-M, Fosferno M50, Gearphos, Kilex Parathion, Metacide, Metaphos, Metron, Nitrox 80, Partron M, Penncap-M, and Tekwaisa.
EXPOSURE GUIDELINES: **NOEL:** (rats) 2 mg/kg diets (2 years study).
ADI: 0.02 mg/kg b.w. **TWA:** 0.2 mg/m^3 (OSHA, ACGIH and NIOSH).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Not Likely to be Carcinogenic to humans.

METOLACHLOR

Pre-emergence herbicide.
TRADE NAMES: Bicep, CGA-24705, Dual, Pennant, and Pimagram.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 1.5 mg/kg/day (dog); 2.5 mg/kg/day (rat). **ADI:** 0.092 mg/kg/day.
MPI: 0.075 mg/day. **DWEL:** 0.525 mg/L.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

METSULFURON-METHYL

A residual sulfonylurea compound used as a selective pre- and postemergence herbicide.

TRADE NAMES: Ally, Allie, Gropper, and Escort.

EXPOSURE GUIDELINES:

RfD: 0.25 mg/kg/day. **NOEL:** 25.00 mg/kg/day (500 ppm) (2 year rat feeding study). **LEL:** 250.00 mg/kg/day (5,000 ppm) (2 year rat feeding study).

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

MEVINPHOS

An organophosphate insecticide.

TRADE NAMES: Apavinphos, CMDP, Fosdrin, Gesfid, Meniphos, Menite, Mevinox, PD5, Mevinphos, Phosfene and Phosdrin.

EXPOSURE GUIDELINES:

TWA: 0.1 mg/m^3 (OSHA, ACGIH and NIOSH).

STEL: 0.3 mg/m^3 (OSHA, ACGIH and NIOSH).

Air concentration of 40 mg/m^3 is immediately dangerous to life or health.

ADI: 0.0025 mg/kg/day, based on a 2-year rat feeding study and a 10-fold safety factor.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Not yet evaluated.

MONOCROTOPHOS

An organophosphorus insecticide and acaricide

TRADE NAMES: Azodrin, Bilobran, Crisodrin, Monocil 40, Monocron, Nuvacron, Pillardrin, and Plantdrin.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.0006 mg/kg.

NOEL: 0.03 ppm (rat) 1.6 ppm (dog). **PEL-TWA:** 0.25 mg/m^3.

TLV-TWA: 0.25 mg/m^3.

CARCINOGENIC POTENTIAL: No data available.

MYCLOBUTANIL

Systemic Fungicide, belongs to azole compounds.

TRADE NAMES: Systane.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.03 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

OXAMYL

A carbamate insecticide, acaricide and nematicide.

TRADE NAMES: Vydate, DPX 1410, Oxamimidic Acid, Thioxamyl and Oxamyl.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL (two-year rat feeding):2.5 mg/kg.

ADI: a temporary ADI of 0.01 mg/kg/day (2 years dog feeding study).

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

PARAQUAT (dichloride)

A quartenary nitrogen non-selective herbicide.

TRADE NAMES: Crisquat, Dextrone, Dexuron, Gramoxone Extra, Herbaxone, Ortho Weed and Spot Killer, and Sweep.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.002 mg/kg (paraquat dichloride); or 0.0045 mg/kg/day.(paraquat ion) **TLV:** air. **TWA:** 0.1 mg/m^3 [dichloride and bis(methosulfate)salts].

DWEL: 160 ug/L.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

الملحقات

PARATHION (Ethyl parathion)

A broad spectrum, rganophosphate insecticide. One of the most acutely toxic pesticides

TRADE NAMES: AC 3422, Alkron, Alleron, Aphamite, Corothion, E-605, ENT 15108, Ethyl parathion, Etilon, Fosferno 50, Niran, Orthophos, Panthion, Paramar, Paraphos, Parathene, Parawet, Phoskil, Rhodiatox, Soprathion, Stathion and Thiophos.

EXPOSURE GUIDELINES:

0.1 mg/m^3 OSHA TWA (skin). 0.1 mg/m^3 ACGIH TWA (skin).

0.05 mg/m^3 NIOSH Recommended TWA (skin). Odor threshold: 0.04 ppm. Air concentrations of 20 mg/m^3 or higher are immediately dangerous to life or health.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

PARATHION-METHYL (See Methyl Parathion)

PCNB (Pentachloronitrobenzene)

An organochlorine fungicide. It is also know as quintozene. Most products containing PCNB have been cancelled for use in the United States.

TRADE NAMES: Avicol, Botrilex, Folsan, Saniclor, Terraclor, Tubergran and Turcide.

EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (dog): 0.75 mg/kg/day. **ADI:** 0.007 mg/kg/day (EPA).
RfD: 0.003 mg/kg/day. **LEL:** 4.5 mg/kg/day (dog).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen..

PENDIMETHALIN

A selective herbicide
TRADE NAMES: AC 92553, Accotab, Go-Go-San, Herbadox, Penoxalin, Prowl, Sipaxol, Stomp and Way-Up.

EXPOSURE GUIDELINES:
PADI: 0.125 mg/kg/day.
MPI: 7.5 mg/day for a 60 kg person.
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen..

PENTACHLOROPHENOL (PCP)

Pentachlorophenol (PCP) is a chlorinated hydrocarbon insecticide and fungicide.

TRADE NAMES: Dowicide EC-7, Penchlorol, Penta, Pentacon, Penwar, Priltox, Sinituho and Weedone.

EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 1 mg/kg/day (rat). **ADI:** 0.003 mg/l. **TOL:** 857 mg/l (30 degrees C).
TWA: 0.5 mg/m^3 (skin). **STEL:** 1.5 mg/m^3 (skin). **DWEL:** 1/05 mg/L.
RfD: 0.003 mg/l (EPA).
CARCINOGENIC POTENTIAL: Group B2 – Probable Human Carcinogen..

PERMETHRIN

A broad spectrum synthetic pyrethroid insecticide. It may be a weak tumor-former.

TRADE NAMES: Ambush, BW-21-Z, Cellutec, Ectiban, Eksmin, Exmin, FMC-33297, Indothrin, Kafil, Kestril, NRDC 143, Pounce, PP 557, Pramiex, Qamlin and Torpedo.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 5.0 mg/kg/day or 100 ppm/day (two-year chronic feeding/oncogenicity study). **MPI:** for a 60-kg human is calculated to be 3.0 mg/day.

ADI: 0.05 mg/kg of body weight (bw)/day, based on a two-year rat chronic feeding/oncogenicity study with a NOEL of 5.0 mg/kg/day with a 100-fold safety factor.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

PHORATE

An organophosphorus insecticide and acaricide.

TRADE NAMES: AC 8911, Agromet, Geomet, Granutox, Phorate 10G, Rampart, Thimenox, Thimet, Vegfru Foratox, Timet and Vegfru.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 0.66 ppm (rats); 0.01 mg/kg (dogs).

ADI: 0.0001g/kg/day in drinking water; 0.000 in crop residues.

TLV: air: 0.05 mg/m^3 (skin).

TWA: 0.2 mg/m^3 (skin) STEL.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

PHOSMET

A non-systemic, organophosphate insecticide

TRADE NAMES: Appa, Decemthion, Imidan, Kemolate, Fesdan, Prolate, PMC and Safidon.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 2 mg/kg/day (rats). **LEL:** 20 mg/kg/day (rats).

RfD: 0.02 mg/kg/day. **ADI:** 0.02 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Suggestive evidence of carcinogenicity, but not sufficient to assess human carcinogenic potential.

PHOSPHAMIDON

An organophosphorus systemic insecticide and acaricide.
TRADE NAMES: Dimecron.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 1.25 mg/kg (2 years study). **ADI:** 0.0005 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

PICLORAM

A systemic herbicide belongs to the pyridine family.
TRADE NAMES: Grazon and Tordon.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (dog) 7 mg/kg/day animal: 150 mg/kg/day, based on multiple effects.
DWEL: 2 mg/l. **HA:** 0.5 mg/l (lifetime). **TLV-TWA:** 10 mg/m^3.
ADI: 0.07 mg/kg/day. **RfD:** 0.07 mg/kg/day (EPA). **LEL:** 35 mg/kg/day (dog).
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

PIPERONYL BUTOXIDE

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

PIRIMICARB

A selective systemic carbamate insecticide.
***TRADE NAMES*:** Aphox and Pirimor
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 250 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.02 mg/kg.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

PIRIMIPHOS-METHYL

An organophosphorus insecticide and acaricide.
***TRADE NAMES*:** Actellic.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 10 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.03 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Cannot be determined.

PROCHLORAZ

A fungicide belongs to azole compounds.
TRADE NAMES: Sportak and Mirage.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.01 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

PROCYMIDONE

A systemic fungicide belongs to dicarboximide group.
TRADE NAMES: Sumisclex and Sumilex.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.1 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group B2 – Probable Human Carcinogen.

PROFENOFOS

A non-systemic organophosphate insecticide and acaricide.
TRADE NAMES: Curacron.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 0.3 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.01 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

PROMETRYN

A selective herbicide.
TRADE NAMES: Caparol, Gesagard, Prometrex, Primatol Q and Mercasin.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 150 ppm in a two-year feeding study with dogs (equivalent to 3.75 mg/kg body weight).
PADI: 0.004 mg/kg/day (based on a two-year dog feeding study with a NOEL of 3.75 mg active ingredient/ kg/day.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

PROPAMOCARB

A carbamate systemic fungicide.
TRADE NAMES: Banol and Previcur.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.1 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Not likely.

PROPARGITE

A non-systemic acaricide.
TRADE NAMES: Omite.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 4 mg/kg daily. **ADI:** 0.15 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group B2 – Probable Human Carcinogen.

PROPICONAZOLE

A systemic foliage fungicide belongs to azole compounds.
TRADE NAMES: Tilt, Radar and Bumper.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.04 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

PROPOXUR

A non-systemic carbamate which acting as insecticide, acaricide and molluscicide.
TRADE NAMES: Baygon, Bayer 39007, arprocarb, UNDEN, Suncide, Sendran, Invisigard, Bay 9010, Bifex, Bolfo, Blattanex, Rhoden, Propogon, Propyon, Sendra, Tendex and Undene.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:
TLV-TWA: 0.5 mg/m^3.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 200 mg/kg diet (2 years study). **ADI:** 0.02 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

PYRAZOPHOS

A systemic fungicide.
TRADE NAMES: Afogan.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 5 mg/kg diet (2 years study). **ADI:** 0.004 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available

PYRETHRINS

Natural insecticides produced by certain species of the chrysanthemum plant.

TRADE NAMES: Buhach, Chrysanthemum Cinerariaefolium, Ofirmotox, Insect Powder, Dalmation Insect Flowers, Firmotox, Parexan and NA 9184.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: 10 mg/kg b.w./day (rats). **ADI:** 0.04 mg/kg body weight (humans). **PEL:** 5 mg/m^3. **TLV-TWA:** 5 mg/m^3. **STEL:** 10 mg/m^3.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Likely to be Carcinogenic to Humans.

RESMETHRIN

A synthetic pyrethroid insecticide.

TRADE NAMES: Chrysron, Crossfire, Pynosect, Raid Flying Insect Killer, Scourge, Sun-Bugger #4, SPB-1382, Synthrin, Syntox, Vectrin and Whitmire PT-110.

EXPOSURE GUIDELINES:

No occupational exposure limits have been established for resmethrin by OSHA, NIOSH or ACGIH.

ADI: 0.1250 mg/kg/day based on chronic feeding and 3-generation reproduction studies with rats and a 200-fold safety factor.

MPI: 7.50 mg/day for a 60 kg person.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

ROTENONE

A botanical insecticide.

TRADE NAMES: Chem-Fish, Cuberol, Fish Nox, Noxfire, Rotacide, Sinid and Tox-R. It is also marketed as Curex Flea Duster, Derrin, Cenol Garden Dust, Chem-Mite, Cibe Extract and Green Cross Warble Powder. The compound may be used in formulations with other pesticides such as carbaryl, lindane, thiram, pyrethrins and quassia. Althoughit is very often sold as a mixture of piperonyl butoxide or pyrethrum.

EXPOSURE GUIDELINES:

RfD: 0.004 mg/kg/day (EPA). **LEL:** 1.88 mg/kg/day (rat).

Lethal Dose for humans: 300-500 mg/kg.

***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

TEBUCONAZOLE

Systemic Fungicide, belongs to azole compounds.
TRADE NAMES: Folicur, Horizon and Raxil.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 300 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.03 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – possible Human Carcinogen.

TERBACIL

A selective herbicide belongs to the Substituted uracil herbicide.
***TRADE NAMES*:** Sinbar, Compound 732, DuPont 732 and Geonter.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: 50 ppm in dog; 250 ppm in rat (in chronic feeding studies).
ADI: 0.0125 mg/kg/day.
MPI: 0.75 mg/day (based on 60 kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

TERBUFOS

An organophosphate insecticide and nematicide.
TRADE NAMES: Contraven and Counter.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL (rat): 0.00125 mg/kg/day. **ADI:** 0.000125 mg/kg/day.
LHA: 0.001 mg/l. **RfD:** 0.000125 mg/kg/day.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group E – Evidence of non-carcinogenicity for humans.

TERBUTRYN

A selective herbicide belongs to the triazine group.
TRADE NAMES: Prebane, Igran, Shortstop, Clarosan, GS 14260, Plantonit, Gesaprim Combi (with Atrazine 1:1), Senate (with trietazine), and Igrater 50WP (with metobromuron 1:1).
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI (provisional): 0.01 mg/kg. **NOEL:** 0.1 mg/kg/day (female rats).
RfD: 1 x 10 to the minus 3 mg/kg/day.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

THIABENDAZOLE

A systemic fungicide.

TRADE NAMES: Apl-Luster, TBZ, Mertect, Mycozol, Tecto and Thibenzole.

EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.1 mg/kg/day (ppm) (EPA); 0.3 mg/kg/day (ppm) (WHO).

RfD: 0.1 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Likely to Carcinogenic to humans at high dose, while not likely to be carcinogenic to humans at low doses.

THIOPHANATE-METHYL

Systemic fungicide composed from benzimidazol precursor.

TRADE NAMES: Topsin M, Cycosin and Mildothane.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats) 160 mg/kg diet (2 years study). **ADI:** 0.08 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Likely to be Carcinogenic to humans.

THIRAM

A fungicide belongs to the ethylene bisdithiocarbamate (EBDC) chemical class.

TRADE NAMES: Atack, Arasan, Aules, Fermide 850, Fernasan, FMC 2070, Hexathir, Mercuram, Micropearls, Nomersan, Pomarsol, Puralin, Rezifilm, Rhodiasan Express, Spotrete, Tersan, Thiosan, Thiotex, Thiramad, TMTD 50 Borches, Thirasan, Thirame, Thiuramin, Tiuramyl, Tirampa,TMTC, Trametan, Tuads and Tulisan.

OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS:

OSHA: 5 mg/m^3 TWA. ACGIH: 1 mg/m^3 TWA.

NIOSH: 5 mg/m^3 recommended TWA.

EXPOSURE GUIDELINES:**NOEL:** (rats) 2.5 mg/kg daily. **ADI:** 0.01 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Not yet evaluated.

TRIADIMEFON

Systemic fungicide.

TRADE NAMES: Bayleton.

EXPOSURE GUIDELINES:

NOEL: (rats): 300 mg/kg diet (2 years study).

ADI: 0.03 mg/kg b.w.

CARCINOGENIC POTENTIAL: Group C – Possible Human Carcinogen.

TRIADIMENOL

Systemic Fungicide.
TRADE NAMES: Baytan and Bayfidan.
EXPOSURE GUIDELINES:
NOEL: (rats) 125 mg/kg diet (2 years study).
ADI: 0.05 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

TRIAZOPHOS

An organophosphate insecticide and acaricide.
Trade Names: Hostathion.
Exopsure Guidelines:
ADI: 0.0002 mg/kg b.w. (temporary).
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

TRIFORINE

A piperazine derivative used as a systemic fungicide with protectant, eradicant and curative characteristics.
***TRADE NAMES*:** Brolly, Denarin, Funginex, Nimrod T, Saprol, and Triforine DC.
EXPOSURE GUIDELINES:
In two-year feeding studies, the No-effect-level (**NEL**) for triforine in dogs was 100 mg/kg diet and 625 mg/kg diet for rats.
The maternal (**NOEL**) was 5 mg/kg/day. (Rabbits).
The maternal (**LEL**) was 25 mg/kg/day (Rabbits).
ADI: 0.02 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

VAMIDOTHION

A systemic organophosphate insecticide and acaricide.
Trade Names: Kilval.
Exposure Guidelines:
ADI: 0.008 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** No data available.

VINCLOZOLIN

Non-systemic fungicide, belongs to dicarboximide compounds.
TRADE NAMES: Ronilan.
EXPOSURE GUIDELINES:
ADI: 0.07 mg/kg b.w.
***CARCINOGENIC POTENTIAL*:** Group C – Possible Human Carcinogen.

ZIRAM

A carbamate fungicide.

TRADE NAMES: Aprotect, Avolex, Antene, Attivar, Carbazine, Corozate, Cumin, Drupine, Fuklasin, Fungostop, Mezene, Milbam, Pomarsol Z Forte, Prodaram, Tricarbamix, Triscabol, Z-C Spray, Zerlate, Zincmate, Zinkcarbamate, Ziram, Zirasan, Zirex and Zirberk.

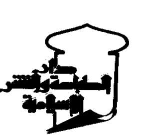
EXPOSURE GUIDELINES:

ADI: 0.02 mg/kg/day (WHO). **LEL:** Rat - 3 mg/kg/day.

CARCINOGENIC POTENTIAL**:** Likely to be carcinogenic to humans.

تم بحمد الله وفضله





مطابع دار الطباعة والنشر الإسلامية/العاشر من رمضان/المنطقة الصناعية ب٢ تليفاكس : ٣٦٢٣١٣ - ٣٦٣٣١٤

Printed in Egypt by ISLAMIC PRINTING & PUBLISHING Co. Tel:. 015 / 363314 - 362313

مكتب القاهرة : مدينة نصر ١٢ ش ابن هانيء الأندلسي ت : ٤٠٣٨١٣٧ - تليفاكس : ٤٠١٧٠٥٣